



Технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину в лечении функциональной диспепсии: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования

Ю.О. Шульпекова^{1,*}, И.В. Маев², В.Б. Гриневич³, И.Б. Хлынов⁴,
Ю.Г. Шварц⁵, В.Т. Ивашкин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность комплексного препарата, содержащего технологически обработанные антитела к белку S-100, фактору некроза опухоли альфа и гистамину (Колофорт®), у амбулаторных пациентов с функциональной диспепсией.

Методы: в многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах были включены 309 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с установленным диагнозом «функциональная диспепсия» (ФД) согласно критериям IV Римского консенсуса и отрицательным тестом на *H. pylori*. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: первая группа получала препарат Колофорт® по 2 таблетки 2 раза в день в течение 8 недель, вторая группа — плацебо по такой же схеме. Первичная конечная точка исследования — изменение выраженности симптомов ФД по шкале GIS через 8 недель от начала приема исследуемой терапии. Представлены результаты анализа эффективности intention-to-treat (ITT) и per protocol (PP).

Результаты: К 8-й неделе терапии в группе препарата Колофорт® наблюдалось уменьшение выраженности симптомов ФД в виде снижения суммарного балла по шкале GIS на $7,2 \pm 3,3$ (ITT) [$7,2 \pm 3,4$ (PP)] балла, в группе плацебо — на $6,3 \pm 4,6$ [$6,2 \pm 4,5$] балла соответственно, $p = 0,041$ [0,039]. Доля пациентов, у которых произошло снижение среднего суммарного показателя шкалы GIS на 4 балла и более, составила 88,1 % [88,6 %] и 79,1 % [79,6 %] в группе Колофорт® и плацебо соответственно ($p = 0,046$ [$p = 0,051$]). За время терапии не было отмечено ухудшения состояния ни у кого из пациентов, не потребовалось назначения дополнительной терапии. Всего в течение периода лечения и наблюдения было зарегистрировано 29 нежелательных явлений (НЯ) у 25 пациентов, в том числе 16 НЯ у 13 (8,6 %) пациентов группы препарата Колофорт® и 13 НЯ у 12 (7,6 %) участников группы плацебо.

Заключение: клиническое исследование продемонстрировало терапевтическую эффективность и безопасность применения препарата Колофорт® в лечении пациентов с ФД.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, плацебо-контролируемое исследование, технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину, эффективность, безопасность.

Протокол исследования опубликован на сайте ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03119766

Финансирование / Конфликт интересов. Клиническое исследование финансировалось за счет гранта ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». И.В. Маев, В.Б. Гриневич, И.Б. Хлынов и Ю.Г. Шварц получили грант от ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Колофорт® — лекарственный препарат, производимый ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Все авторы прочитали рукопись и согласились с тем, что работа готова к подаче в журнал, и принимают на себя ответственность за ее содержание. Авторы не заявляют о каком-либо другом конфликте интересов в связи с данной публикацией.

Доступность данных и материалов: данные клинического исследования можно запросить у автора, ответственного за переписку.

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Маев И.В., Гриневич В.Б., Хлынов И.Б., Шварц Ю.Г., Ивашкин В.Т. Технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину в лечении функциональной диспепсии: результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(3):40–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-40-51>

Technologically-Treated Polyclonal Affinity-Purified Antibodies to the Tumor Necrosis Factor- α , Brain Specific S-100 Protein and Histamine in Treatment of Functional Dyspepsia: Results of the Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Yulia O. Shulpekova^{1,*}, Igor V. Maev², Vladimir B. Grinevich³, Igor B. Khlynov⁴, Yury G. Shvarts⁵, Vladimir T. Ivashkin¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov, Moscow, Russian Federation

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁵ Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

The aim of the study was to evaluate the efficacy and safety of Kolofort® (a complex medicine containing technologically processed forms of antibodies to S-100 protein, tumor necrosis factor- α and histamine) in the management of functional dyspepsia (FD) in outpatient clinical practice.

Methods: Outpatients ($N = 309$) at the age of 18–45 in whom FD was diagnosed according to the Rome IV criteria were enrolled in a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Patients were randomized in two groups receiving Kolofort® or placebo 2 tablets tid for 8 weeks. The primary endpoint of the study was a change in the FD symptoms severity score according to the Gastrointestinal symptom score (GIS) at week 8. ITT and [PP] analysis were performed.

Results: at week 8 the reduction in GIS sum score was observed in Kolofort® group and placebo group (by 7.2 ± 3.3 [7.2 ± 3.4] and 6.3 ± 4.6 [6.2 ± 4.5], respectively, $p = 0.041$ [0.039]). The proportion of cases with GIS score reduction by ≥ 4 was 88,1 % [88.6 %] and 79.1 % [79.6 %] in Kolofort® group and placebo group, respectively ($p = 0.046$ [$p = 0.051$]). None of the patients in Kolofort® group had progression of FD symptoms or required additional therapy. There were 29 adverse events (AEs) recorded in 25 patients including 16 cases in 13 (8.6 %) patients in Kolofort® group and 13 AEs in 12 (7.6 %) patients in placebo group.

Conclusion: the clinical trial demonstrates the positive effect of Kolofort® in FD with a favorable safety profile.

Keywords: functional dyspepsia, placebo-controlled trial, technologically-treated polyclonal affinity-purified antibodies to the tumor necrosis factor- α , brain specific S-100 protein and histamine, efficacy assessment, safety profile. Study protocol can be found on ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT03119766.

Funding/Conflict of interest. The clinical trial was funded by a grant from the Ltd. Research and Production Company “Materia Medica Holding”. Igor V. Maev, Vladimir B. Grinevich, Igor B. Khlynov and Yury G. Shvarts received grant from Ltd. Research and Production Company “Materia Medica Holding”. Kolofort® is a drug preparation manufactured and marketed by Ltd. Research and Production Company “Materia Medica Holding”. All authors have read the manuscript and have agreed that the work is ready for submission and accept responsibility for its contents. Authors declare no other conflict of interest in this work.

Availability of data and materials. The datasets obtained during this study will be available upon request to the corresponding author.

For citation: Shulpekova Yu.O., Maev I.V., Grinevich V.B., Khlynov I.B., Shvarts Yu.G., Ivashkin V.T. Technologically-Treated Polyclonal Affinity-Purified Antibodies to the Tumor Necrosis Factor- α , Brain Specific S-100 Protein and Histamine in Treatment of Functional Dyspepsia: Results of the Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(3):40–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-3-40-51>

Введение

Распространенность функциональной диспепсии (ФД) среди взрослых составляет порядка 10 %; диагноз этого заболевания устанавливают в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра [1]. Патогенез ФД рассматривается как сложный мультифакторный процесс. Согласно современным представлениям, в основе заболевания лежат нарушения функционирования оси «головной мозг — ЖКТ» с развитием висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики желудка [2].

Остается недостаточно изученным вопрос о наличии патогенетической связи ФД и хронического гастрита (ХГ). Симптомы диспепсии выявляются у значительной доли, хотя и не у всех пациентов с морфологическими признаками ХГ [3]. Лечение ХГ не всегда сопровождается облегчением диспепсических явлений [4].

Случаи развития диспепсических проявлений у пациентов с хроническим хеликобактерным гастритом некорректно рассматривать как первичную ФД, их следует классифицировать как «диспепсию, ассоциированную с инфекцией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)» и рекомендовать антихеликобактерную терапию [5–7].

Современные алгоритмы лечения пациентов с ФД включают в себя мероприятия по модификации образа жизни (например, нормализацию питания), применение фармакотерапии и в ряде случаев — психотерапевтических методов лечения [8]. Лекарственная терапия предусматривает назначение антисекреторных средств, прокинетики, растительных производных, способствующих нормализации моторики и висцеральной чувствительности; при недостаточной эффективности применяются антидепрессанты [9, 10]. Полипрагмазия может приводить к развитию нежелательных явлений. Продолжается поиск безопасных и эффективных комплексных препаратов для лечения ФД.

В качестве одного из подходов к фармакотерапии ФД может рассматриваться применение препарата Колофор[®] (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»). Активными компонентами препарата Колофор[®] являются технологически обработанные поликлональные аффинно-очищенные антитела к ФНО- α , мозгоспецифическому белку S-100 и гистамину [11].

Сравнительно недавно было выявлено, что технологическая обработка различных соединений, которая заключается в повторяющемся разбавлении исходного вещества в сочетании с внешним физическим воздействием, позволяет получать высокие разведения с особыми физико-химическими свойствами [12–14]. Благодаря этим свойствам разведения обладают способностью влиять на конформацию молекулы-мишени и, как следствие, проявлять биологическую активность [15–17]. Считается, что носителем активности разведений могут быть спонтанно формирующиеся в них наноассоциаты

[14, 18–22]. Эффективность препаратов высоких разведений неоднократно продемонстрирована на различных экспериментальных моделях [16, 17, 23]. Параллельно с фундаментальными исследованиями высоких разведений происходит их постепенное внедрение в практику. На основе высоких разведений антител создан целый ряд лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана клинически в многочисленных исследованиях, соответствующих принципам медицины, основанной на доказательствах [24–28].

Одним из таких препаратов является Колофор[®]. Препарат влияет на центральные и периферические звенья развития висцеральной гиперчувствительности при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ); способствует нормализации нервной и гуморальной регуляции функции ЖКТ, снижению гиперчувствительности рецепторов к растяжению и восстановлению нарушенной моторики [11].

Клинически было доказано уменьшение вздутия живота, выраженности боли в животе. Спазмолитическое действие препарата проявляется расслаблением гладкой мускулатуры ЖКТ, нормализацией частоты и формы стула, уменьшением сопутствующих симптомов (императивные позывы, чувство неполного опорожнения кишечника) [29, 30].

Настоящее исследование проведено для получения дополнительных данных об эффективности и безопасности препарата Колофор[®] у пациентов с установленным диагнозом «функциональная диспепсия».

Материалы и методы

Дизайн — многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах.

Исследование проводилось в период с июня 2017 по январь 2020 г. на базе 39 центров, расположенных на территории Российской Федерации, в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (с доп.), ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Guideline for Good Clinical Practice, E6 (R1, R2), Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 г. № 200н, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Этическое одобрение. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этической экспертизе Министерства здравоохранения Российской Федерации, выписка из протокола № 141 (14.02.2017), локальными этическими комитетами медицинских организаций, принимающих участие в данном клиническом исследовании; разрешение Министерства здравоохранения РФ № 161 от 22 марта 2017 года.

В исследование включены амбулаторные пациенты в возрасте от 18 до 45 лет с установленным

диагнозом «функциональная диспепсия» согласно критериям IV Римского консенсуса. Под ФД понимают комплекс расстройств, включающих в себя боль, чувство жжения в подложечной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды, раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при общей продолжительности жалоб не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [31]. В соответствии с протоколом исследования выраженность симптомов диспепсии должна соответствовать не менее 6 баллам по шкале GIS (Gastrointestinal Symptom Score – шкала гастроинтестинальных симптомов) [32] при отрицательном результате теста на инфекцию *H. pylori*. Все пациенты подписывали информационный листок пациента и форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании и обязались использовать надежные методы контрацепции.

На Визите скрининга (Визит 1; День от –1 до –14) проводился сбор жалоб и анамнеза, регистрация сопутствующих состояний и заболеваний, объективное обследование. У пациента определяли выраженность симптомов ФД по шкале GIS, регистрировали сопутствующую терапию. На этапе скрининга для исключения других причин патологической симптоматики проводили УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастроуденоскопию, диагностический тест на определение *H. pylori*. У всех женщин, способных к деторождению, проводили тест на беременность.

При соответствии критериям включения и отсутствия критериев невключения на Визите 2 пациента рандомизировали в одну из двух групп: группу, получавших препарат Колофор[®] (пациенты принимали препарат Колофор[®] по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 8 недель), или группу плацебо (пациенты получали плацебо по схеме приема препарата Колофор[®] в течение 8 недель).

В ходе исследования было запланировано еще 3 визита: через 2 (Визит 3), 4 (Визит 4) и 8 (Визит 5) недель лечения, в ходе которых проводили сбор жалоб, объективное обследование, регистрировали сопутствующую терапию, оценивали приверженность пациентов к лечению и безопасность терапии.

Заполнение шкалы выраженности симптомов диспепсии (GIS) и индекса диспепсии Nerean (Nerean Dyspepsia Index, NDI, который оценивает степень независимости повседневной активности пациента от проявлений заболевания) осуществлено на Визитах 2, 4, 5. Шкала оценки качества жизни (Social Functioning-36, SF-36) была заполнена на визитах 2 и 5; шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression-Efficacy Index, CGI-EI) – на Визите 5. Общая продолжительность периода наблюдения составляла до 10 недель.

За 1 месяц до включения в исследование и во время исследования не был разрешен прием препаратов, применяемых при кислотозависимых заболеваниях, для лечения функциональных нарушений

ЖКТ, антигистаминных препаратов, стероидных средств (за исключением топических/ингаляционных кортикостероидов), нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов, анальгетиков, противоопухолевых препаратов, иммуностимуляторов, иммунодепрессантов, иммунных сывороток и иммуноглобулинов, вакцин, препаратов кальция, железа, цинка, калия, противомикробных препаратов для системного применения, других препаратов компании ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг». Допускался самостоятельный прием пациентом спазмолитического препарата дротаверин в суммарной дозе за период лечения не более 640 мг (эквивалентно 16 таблеткам дротаверина по 40 мг или 8 таблеткам дротаверина по 80 мг).

Пациенты рандомизированы в группы препарата Колофор[®] и плацебо с помощью автоматизированной интерактивной голосовой системы (ИГС), основанной на генераторе случайных цифр.

В данном исследовании применяли двойной слепой плацебо-контроль. Таблетки плацебо и препарата Колофор[®] имели одинаковый вид и органолептические свойства. Исследуемый препарат поставлялся в упаковках и блистерах, не несущих на себе информации, указывающей на содержащееся действующее вещество. На картонной пачке был указан номер серии и номер упаковки, номер протокола исследования, количество таблеток в упаковке, способ применения. Пациенты, исследователи, сотрудники исследовательских центров и команда спонсора проекта не были информированы о назначенной исследуемой терапии (препарат Колофор[®] или плацебо) до завершения исследования и закрытия базы данных.

Первичный критерий эффективности – изменение выраженности симптомов ФД по шкале GIS через 8 недель от начала исследуемой терапии. В качестве **вторичных критериев эффективности** оценивали долю пациентов со снижением выраженности симптомов ФД по шкале GIS, изменение выраженности индекса ФД NDI и изменение качества жизни пациентов по шкале SF-36 через 8 недель терапии; долю пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с неэффективностью исследуемой терапии; показатели терапевтических и побочных эффектов индекса эффективности по шкале общего клинического впечатления CGI-EI через 8 недель лечения.

В период терапии проводили регистрацию нежелательных явлений. Безопасность исследуемого препарата оценивали по динамике жизненно важных показателей.

Размер выборок оценивали на основании следующих положений и допущений: мощность статистических критериев принималась равной 80 %, вероятность ошибки первого рода α допускалась менее 5 %, используемые статистические критерии межгрупповых сравнений являлись двусторонними; расчет размера выборок основывался на предположениях об ожидаемом эффекте,

задекларированном в основном критерии эффективности настоящего протокола; соотношение между размерами выборок групп препарата Колофорт® и плацебо составит 1 к 1; разница между средним снижением суммарного балла GIS в группах препарата Колофорт® и плацебо составит не менее 15 % от исходного значения ($d = 0,15$, вычисляется как разница между групповыми значениями снижения шкалы GIS, отнесенная к среднему стартовому значению шкалы). Для оценки превосходства исследуемого препарата над плацебо, таким образом, предполагалось, что размер группы составит по 129 человек для каждой из групп. Учитывая возможное выбывание по различным причинам не менее 30 % пациентов в ходе исследования, планировалось подписание информированного согласия как минимум 370 пациентами, по 185 пациентов в каждой группе.

Для сравнения результатов в двух группах для непрерывных переменных использовали двухвыборочный t -критерий Стьюдента, непараметрический критерий Вилкоксона и анализ медиан. Проверка на нормальность проводилась с помощью визуального анализа QQ-графиков используемой модели. Для анализа динамики показателей в двух группах применяли двухфакторный дисперсионный анализ, где факторами служили «Группа» и «Визит». Также для сравнения изменений показателей в группах использовался однофакторный дисперсионный анализ с фактором «Группа». Частотный анализ долей (процентов) в двух группах проводился посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4 Лицензиат: ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», № 70100045.

Представлены результаты анализа эффективности intention-to-treat (ITT) и per protocol (PP) [в квадратных скобках].

Результаты

Движение пациентов в ходе исследования

370 пациентов были отобраны для участия в исследовании и подписали информированное согласие (рис. 1). После прохождения процедур скрининга 61 пациент был исключен исследователями в связи с несоответствием критериям включения либо наличием критериев невключения. 309 пациентов были рандомизированы в две группы, 151 – в группу препарата Колофорт® и 158 – в группу плацебо. Результаты лечения и наблюдения этих пациентов использовали для проведения ITT-анализа эффективности и для оценки безопасности исследуемой терапии.

В PP-анализ эффективности не вошли данные 27 пациентов (11 пациентов группы препарата Колофорт® и 16 пациентов группы плацебо) по разным причинам, которые привели к отклонениям

от протокола исследования. Получили терапию в полном объеме, прошли все предусмотренные визиты и не имели значительных отклонений от протокола 282 пациента, в том числе 140 – в группе препарата Колофорт® и 142 – в группе плацебо. Данные этих пациентов использовались для PP анализа эффективности.

Характеристика пациентов

Средний возраст всех рандомизированных пациентов группы препарата Колофорт® составил $30,5 \pm 7,7$ [30,6 \pm 7,7] года, группы плацебо – $29,7 \pm 7,9$ [29,9 \pm 7,8] года ($p = 0,3035$ [$p = 0,4033$]). Женщины преобладали в группах препарата Колофорт® и плацебо: 69,5 [69,3] % и 69,6 [67,6] %. Мужчины составляли 30,5 [30,7] и 30,4 [32,4] % соответственно ($p = 0,9872$ [$p = 0,7615$]). Пациенты обеих групп не имели различий по исходным демографическим характеристикам. На скрининговом визите у всех пациентов были отрицательные результаты теста на *H. pylori*. Исходные показатели выраженности симптомов диспепсии по шкале GIS не имели различий у пациентов обеих групп и составили $10,4 \pm 3,5$ [10,4 \pm 3,4] и $10,1 \pm 4,0$ [10,0 \pm 4,0] балла в группах препарата Колофорт® и плацебо ($p = 0,1209$ [$p = 0,0763$]).

Сопутствующие заболевания были зарегистрированы у 47,7 [47,1] % пациентов группы препарата Колофорт® и у 48,1 [47,9] % пациентов группы плацебо ($p = 0,164$ [$p = 0,400$]). У 23,2 [22,9] % пациентов группы препарата Колофорт® и 25,3 [25,4] % группы плацебо зарегистрированы заболевания пищеварительной системы или способные косвенно влиять на процесс пищеварения (хронический гастрит, зубной кариес, пупочная грыжа, кишечный дивертикул и др.); у 2,6 [2,9] и 3,8 [3,5] % – нарушения со стороны дыхательной системы (астма, хронический бронхит, вазомоторный ринит и др.); у 3,3 [3,6] и 4,4 [4,2] % в анамнезе были хирургические вмешательства (аппендэктомия, кесарево сечение, прижигание эрозии шейки матки, ринопластика, флебэктомия и др.).

Препараты сопутствующей терапии получали 9,9 [9,3] % пациентов группы препарата Колофорт® и 13,3 [10,6] % пациентов группы плацебо ($p = 0,665$ [$p = 0,949$]), в том числе препараты половых гормонов и их модуляторов, преимущественно контрацептивы (3,3 [3,6] % – в группе препарата Колофорт® и 3,8 [3,5] % – в группе плацебо; $p = 1,00$ [$p = 1,00$]). Прием других лекарственных средств зарегистрирован в единичных случаях. Статистический анализ с помощью точного критерия Фишера не показал значимых различий между группами по частоте сопутствующих заболеваний и применения препаратов сопутствующей терапии (ITT- и PP-анализ).

Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ принимали трое пациентов (1,98 [2,1] %) группы препарата Колофорт® и 8 (5,06 [4,4] %) пациентов группы плацебо (из них 7 пациентов принимали дротаверин и один –

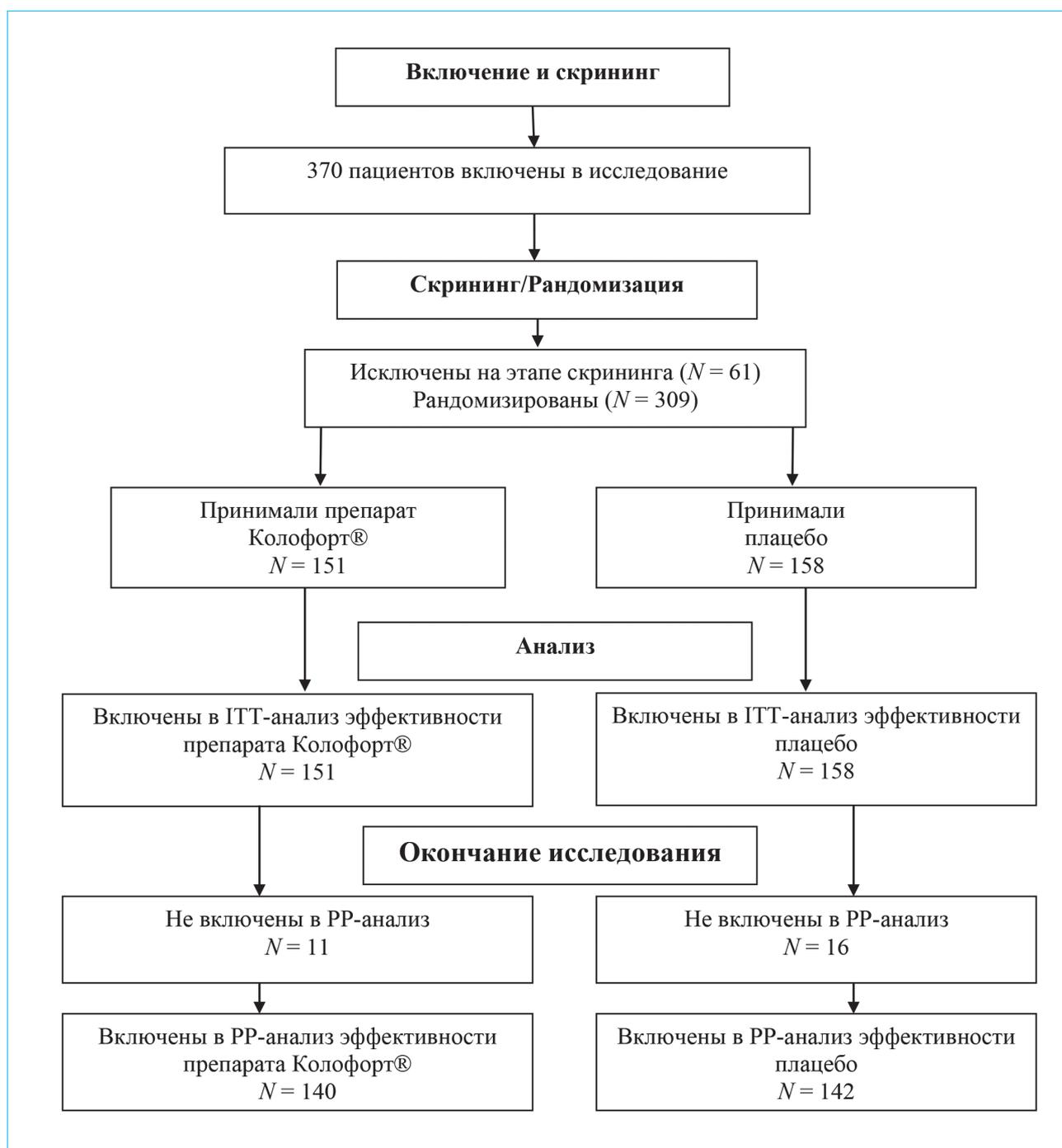


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования

мебеверина гидрохлорид; препарат относился к запрещенной терапии, в связи с чем пациент исключен из исследования). Согласно Z-критерию Фишера различия в ИТТ популяции были значимы ($p = 0,05$).

Средние значения приверженности пациентов к терапии были близки к 100 % как в группе препарата Колофорфт®, так и в группе плацебо и не имели значимых различий между группами на Визитах 3–5 ($p = 0,9130$ [$p = 0,7537$]; $p = 0,4282$ [$p = 0,6852$]; $p = 0,3944$ [$p = 0,2412$]).

Результаты оценки эффективности

Через 8 недель лечения наблюдалось уменьшение среднего суммарного балла по шкале GIS на $7,2 \pm 3,3$ [$7,2 \pm 3,4$] балла в группе препарата Колофорфт®, и на $6,3 \pm 4,6$ [$6,2 \pm 4,5$] балла в группе плацебо; разница изменений среднего суммарного балла по шкале GIS составила $0,94$ [$0,98$] балла. Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия средних изменений суммарного балла шкалы GIS между группами Колофорфт® и плацебо ($p = 0,041$ [$0,039$]) (табл.).

Таблица. Изменение выраженности симптомов ФД по шкале GIS через 8 недель от начала приема исследуемой терапии

Показатель	ITT-анализ		PP-анализ	
	Группа препарата Колофорфт® N = 151	Группа плацебо N = 158	Группа препарата Колофорфт® N = 140	Группа плацебо N = 142
Mean ± SD	7,2 ± 3,3	6,3 ± 4,6	7,2 ± 3,4	6,2 ± 4,5
Медиана	7	6	7	6
Минимум и максимум	1–18	-12–33	1–18	-12–33
Нижний и верхний квартили	5–9	4–8	5–9	4–8
95 % ДИ	[6,4; 8,0]	[5,5; 7,1]	[6,4; 8,0]	[5,5; 7,1]
Разница «Колофорфт® – плацебо» и ее 95 % ДИ	0,94 [0,04–1,85]		0,98 [0,05–1,92]	
P-value	Фактор «Группа» P = 0,041		Фактор «Группа» P = 0,039	

Примечание: Сравнение изменения суммарного балла по шкале GIS осуществлялось с помощью дисперсионного анализа с фиксированным фактором «Группа». 95 % ДИ – 95 %-ный доверительный интервал.

Анализ доли пациентов со снижением выраженности симптомов ФД по шкале GIS через 8 недель от начала приема исследуемой терапии осуществлялся по категориям (снижение на 1, 2, 3, 4 и более баллов). К окончанию 8 недель терапии доля пациентов со снижением выраженности симптомов ФД по шкале GIS на 1 балл и более составила 99,3 [100,0] % в группе препарата Колофорфт® против 95,6 [97,1] % в группе плацебо ($p = 0,067$ [$p = 0,122$]).

Снижение среднего суммарного показателя на 2 балла и более по шкале GIS по данным ITT-анализа произошло у 96,0 % пациентов, получавших препарат Колофорфт®, против 89,2 % в группе плацебо ($p = 0,029$) [PP-анализ: 96,4 % vs 90,1 %, $p = 0,055$].

Доля пациентов со снижением выраженности симптомов ФД по шкале GIS на 3 балла и более составила 91,4 [91,4] % в группе препарата Колофорфт® и 84,8 [85,2] % в группе плацебо ($p = 0,082$ [0,138]),

В ITT выборке значимое снижение среднего суммарного показателя шкалы GIS на 4 балла и более отмечено у 88,1 % пациентов группы Колофорфт® против 79,1 % пациентов группы плацебо ($p = 0,046$) [PP-анализ: 88,6 % vs 79,6 %, $p = 0,051$].

Исходные показатели индекса диспепсии Nereap составили $23,5 \pm 7,0$ [$23,6 \pm 7,0$] балла в группе препарата Колофорфт® и $23,5 \pm 6,9$ [$23,4 \pm 7,1$] балла в группе плацебо. Через 8 недель лечения отмечена тенденция к снижению зависимости повседневной активности пациента от проявлений ФД на фоне проводимой терапии. Значения индекса Nereap в группе препарата Колофорфт® к Визиту 4 составили $17,1 \pm 5,6$ [$17,1 \pm 5,8$] балла, к Визиту 5 – $14,4 \pm 5,1$ [$14,5 \pm 5,2$] балла, в группе плацебо – $17,0 \pm 6,0$ [$17,1 \pm 6,4$] балла и $14,9 \pm 6,0$ [$15,0 \pm 6,2$] балла соответственно.

Таким образом, изменение выраженности индекса диспепсии Nereap через 8 недель от начала приема исследуемой терапии составило $9,1 \pm 7,1$ [$9,1 \pm 7,2$] балла в группе препарата Колофорфт® и $8,5 \pm 6,6$ [$8,5 \pm 6,7$] балла в группе плацебо ($p = 0,435$ [$p = 0,450$] по фактору «Группа»).

К окончанию курса терапии средний суммарный балл физического компонента качества жизни по шкале SF-36 увеличился от исходного значения $49,9 \pm 7,8$ [$49,7 \pm 7,9$] до $56,3 \pm 6,5$ [$56,4 \pm 6,6$] балла в группе Колофорфт®, в группе плацебо – от $49,4 \pm 7,7$ [$49,4 \pm 7,9$] до $56,2 \pm 6,3$ [$56,2 \pm 6,5$] балла. Дисперсионный анализ с фиксированным фактором «Группа» показал, что среднее изменение суммарного балла к концу курса терапии составило $6,4 \pm 7,5$ [$6,7 \pm 7,6$] в группе препарата Колофорфт® и $6,8 \pm 7,0$ [$6,8 \pm 7,1$] в группе плацебо ($p = 0,655$ [$p = 0,908$]).

По подшкале «психическое здоровье» на фоне приема препарата Колофорфт® произошло увеличение суммарного балла от исходных значений $33,6 \pm 5,7$ [$33,5 \pm 5,8$] до $37,1 \pm 4,5$ [$37,0 \pm 4,5$] балла и от $34,0 \pm 6,1$ [$33,8 \pm 6,1$] до $36,9 \pm 4,9$ [$36,9 \pm 5,0$] балла в группе плацебо. Изменение среднего суммарного балла составило $3,5 \pm 6,3$ [$3,5 \pm 6,3$] в группе препарата Колофорфт® и $2,9 \pm 6,6$ [$3,1 \pm 6,6$] в группе плацебо ($p = 0,375$ [$p = 0,599$]).

Сохранение или прогрессирование симптомов ФД, повлекших назначение препаратов для лечения заболевания (ингибиторы протонной помпы, прокинетики, спазмолитики), определяли как неэффективность исследуемой терапии. За 8 недель терапии в группе препарата Колофорфт® не было пациентов, у которых сохранялись или прогрессировали симптомы ФД или потребовалось назначение дополнительной терапии. В группе плацебо одному пациенту потребовалось назначение таких

препаратов, в связи с чем было прекращено его дальнейшее участие в исследовании.

К 8-й неделе терапии большинство исследователей оценивали терапевтический эффект препарата Колофорт® как «выраженный». Среднее суммарное значение в группе препарата Колофорт® соответствовало $2,67 \pm 2,96$ [$2,71 \pm 3,01$] баллам; в группе плацебо значения данного показателя составили $3,33 \pm 3,49$ [$3,27 \pm 3,49$] балла ($p = 0,139$ [$p = 0,258$]).

В течение 8 недель терапии, по мнению врачей-исследователей, побочные эффекты отсутствовали у подавляющего большинства пациентов. Средние показатели выраженности побочных эффектов препарата Колофорт® и плацебо в баллах по шкале CGI-EI составили $1,09 \pm 0,31$ [$1,08 \pm 0,27$] и $1,04 \pm 0,19$ [$1,04 \pm 0,20$] соответственно и значимо не различались ($p = 0,08$ [$p = 0,201$]).

Итоговый индекс клинической эффективности, рассчитанный на основании оценок врачей-исследователей, составил в группе препарата Колофорт® $3,76 \pm 2,98$ [$3,79 \pm 3,04$] балла, а в группе плацебо $4,37 \pm 3,51$ [$4,31 \pm 3,52$] балла, $p = 0,251$ [$p = 0,371$].

Дополнительно была изучена динамика симптомов ФД у пациентов, у которых по данным эндоскопического исследования выявлена картина поверхностного гастрита без признаков атрофии в отсутствие инфекции *H. pylori*. В группе препарата Колофорт® количество таких пациентов составило 32. На рисунке 2 представлено изменение баллов по шкале GIS (разница значений первого и последнего визитов), отражающее уменьшение выраженности гастроинтестинальных симптомов у пациентов данной группы. Наиболее выраженными были изменения таких симптомов, как боль

в эпигастральной области, ощущение вздутия живота и чувство раннего насыщения.

Результаты оценки безопасности

Безопасность исследуемой терапии оценивали на основании данных всех включенных в исследование пациентов, которые получили хотя бы одну дозу изучаемого препарата/плацебо (выборка Safety population, $n = 309$). В ходе исследования проведена оценка жизненно важных показателей, регистрировали нежелательные явления (НЯ), оценивали их связь с приемом препарата, степень тяжести и исход.

Средние значения систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на протяжении всего исследования соответствовали нормальным значениям. Статистический анализ с учетом коррекции на множественность сравнений методом Бонферрони не показал различий значений САД, ДАД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхания (ЧД) на визитах 1–5 в группах препарата Колофорт® и плацебо.

За исследуемый период было зарегистрировано 29 НЯ у 25 пациентов, в том числе 16 НЯ у 13 (8,6 %) пациентов группы Колофорт® и 13 НЯ у 12 (7,6 %) участников группы плацебо. Согласно частотному анализу (точный критерий Фишера), не было обнаружено значимых различий между числом пациентов с НЯ в группах препарата Колофорт® и плацебо ($p = 0,836$). Количество пациентов с НЯ, имеющих отношение к тому или иному коду MedDRA, также значимо не различалось между двумя группами.

Наиболее часто регистрировали НЯ, относящиеся к заболеваниям ЖКТ, в том числе 7 НЯ у 7 (4,6 %) пациентов группы препарата Колофорт® и 4 НЯ у 4 (2,5 %) группы плацебо. В группе препарата Колофорт® это были абдоминальный спазм ($n = 1$),

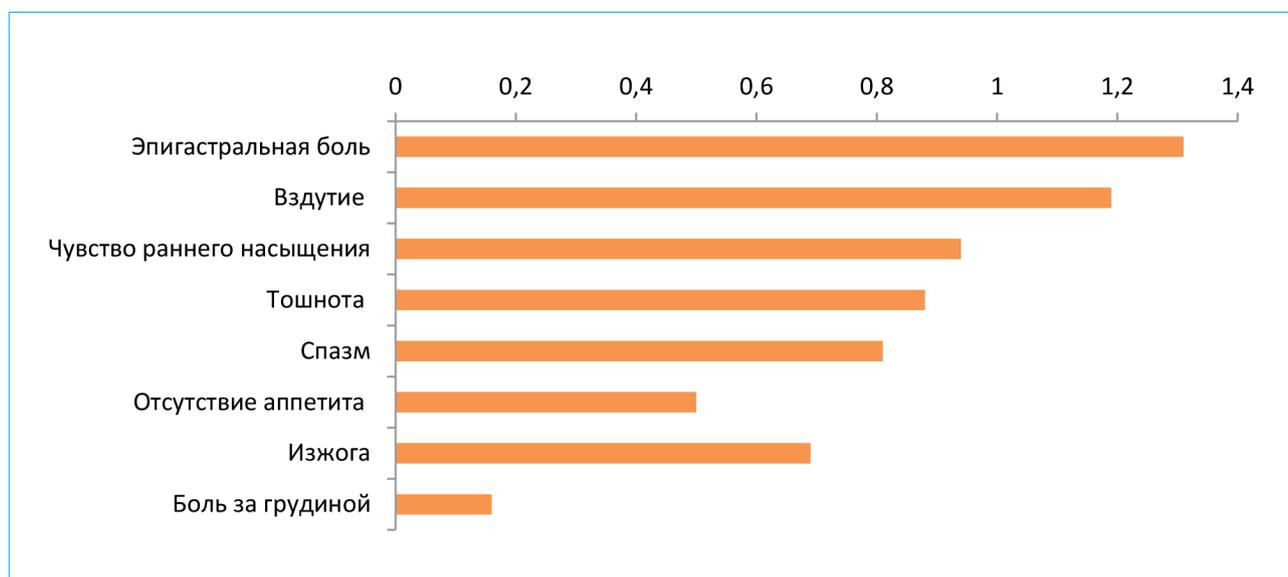


Рис. 2. Изменение выраженности симптомов ФД по шкале GIS у *H. pylori*-негативных пациентов с эндоскопическими признаками поверхностного гастрита (у 32 пациентов группы Колофорт®)

диарея ($n = 1$), диспепсия ($n = 1$), запор ($n = 1$), сухость во рту ($n = 2$), тошнота ($n = 1$); в группе плацебо — диарея ($n = 1$), запор ($n = 2$), сухость во рту ($n = 1$).

Инфекции зарегистрированы у 4 пациентов (2,6 %) группы препарата Колофорфт® и у 3 пациентов (1,9 %) группы плацебо. В группе препарата Колофорфт® отмечали инфекции верхних дыхательных путей ($n = 2$), назофарингит ($n = 1$), ринит ($n = 1$); в группе плацебо — инфекции верхних дыхательных путей ($n = 1$), назофарингит ($n = 1$), тонзиллит ($n = 1$), цистит ($n = 1$). Другие НЯ встречались у пациентов обеих групп с меньшей частотой.

Причинно-следственная связь НЯ с исследуемым препаратом (Колофорфт®), по мнению врачей-исследователей, отсутствовала ($n = 10$; 62,5 %), была возможной ($n = 2$; 12,5 %) или вероятной ($n = 4$; 25,0 %). Не зарегистрировано ни одного НЯ с определенной связью с исследуемым препаратом. Частота распределения НЯ в зависимости от степени тяжести ($p = 0,632$) и достоверности причинно-следственной связи с препаратом ($p = 0,785$) не различалась в двух группах.

В ходе исследования не выявлено случаев развития серьезных нежелательных явлений.

Обсуждение

Оценка результатов показала, что препарат Колофорфт® к 8-й неделе терапии приводит к значимому уменьшению выраженности основных симптомов ФД (эпигастральная боль, чувство раннего насыщения, тошнота, рвота, вздутие, изжога/отрыжка кислым, чувство слабости в сочетании с болью и тошнотой, отсутствие аппетита).

Повышение степени независимости повседневной активности пациента от проявлений заболевания в группе препарата Колофорфт® и изменение показателей качества жизни не показали статистической значимости по сравнению с исходными значениями, что может объясняться недостаточной продолжительностью исследования (8 недель), в течение которой может отмечаться достаточно выраженный эффект плацебо. По-видимому, для получения значимых результатов влияния препарата Колофорфт® на повседневную активность и качество жизни пациентов с ФД необходимо проведение более длительного исследования. Следует отметить, что по данным Кокрейновского обзора прокинетики, широко применяющиеся в лечении ФД, также не оказывают влияния на качество жизни пациентов с ФД [33] и увеличение продолжительности исследования может не привести к изменению результатов.

За период исследования в группе препарата Колофорфт® не было случаев досрочного прекращения

участия в связи с неэффективностью терапии или необходимостью дополнительного назначения препаратов для лечения ФД. В группе препарата Колофорфт® количество назначений препаратов для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ было в 2,7 раза меньше, чем в группе плацебо, что также свидетельствует о положительном влиянии терапии на функцию ЖКТ.

Исследование показало безопасность препарата Колофорфт® в лечении пациентов с ФД. За наблюдаемый период не было выявлено отрицательного влияния проводимой терапии на жизненно важные показатели пациентов, а также НЯ, имеющих определенную причинно-следственную связь с препаратом. Случаи несовместимости препарата Колофорфт® с лекарственными препаратами различных классов, в том числе для лечения болезней ЖКТ, блокаторами кальциевых каналов, анальгетиками, препаратами, влияющими на ренин-ангиотензиновую систему, бета-адреноблокаторами, препаратами для лечения бронхиальной астмы, половыми гормонами и модуляторами функции половой системы, препаратами для лечения заболеваний носа, не установлены. Пациенты с ФД хорошо переносили лечение и показали высокий уровень приверженности к терапии.

Таким образом, в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании подтверждена терапевтическая эффективность и безопасность применения препарата Колофорфт® в лечении пациентов с ФД. Терапевтическая активность препарата Колофорфт® у пациентов с ФД объясняется влиянием на основные звенья патогенеза заболевания, в частности нарушения оси «головной мозг — ЖКТ» [30]. Эффект препарата в течение 8-недельного курса лечения реализуется за счет проявления анксиолитического, спазмолитического, противовоспалительного действия, способности оказывать положительное влияние на моторику желудка [29, 30]. Применение препарата Колофорфт® представляется рациональным и вследствие нередкого сочетания ФД с СРК, что подтверждается данными клинических исследований [34, 35].

Следует отметить некоторые ограничения исследования. Учитывая значительную гетерогенность, присущую проявлениям и течению ФД, а также известную высокую частоту плацебо-ответа у пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ, вероятно, применение перекрестного дизайна могло бы быть более информативным. Во-вторых, более длительный период лечения и наблюдения мог бы показать более благоприятные результаты. Вместе с тем важно подчеркнуть, что ни одно из рекомендованных лекарственных средств для лечения ФД не продемонстрировало полную эффективность в лечении данного заболевания [36].

Литература / References

- Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
- Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? *World J Gastroenterol.* 2019;25(5):52–566. DOI:10.3748/wjg.v25.i5.552
- Azer S.A., Akhondi H. Gastritis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
- Zullo A., Hassan C., De Francesco V., Repici A., Manta R., Tomao S., et al. Helicobacter pylori and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8957–63. DOI: 10.3748/wjg.v20.i27.8957
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut.* 2015;64:133–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of Helicobacter pylori infection the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut.* 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шентулин А.А., Липина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lipina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Yamawaki H., Futagami S., Wakabayashi M., Sakasegawa N., Agawa S., Higuchi K., et al. Management of functional dyspepsia: state of the art and emerging therapies. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):23–32. DOI: 10.1177/2040622317725479
- Sayuk G.S., Gyawali C.P. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs.* 2020;80(13):1319–36. DOI: 10.1007/s40265-020-01362-4
- Luo L., Du L., Shen J., Cen M., Dai N. Benefit of small dose antidepressants for functional dyspepsia: Experience from a tertiary center in eastern China. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(41):e17501. DOI: 10.1097/MD.00000000000017501
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Колофор® ЛП-Н (000027) – (PG-RU). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=58b244a0-60a5-4a1e-8e0a-cdc7edf6b06a&t=
- Gudkov S.V., Penkov N.V., Baimler I.V., Lyakhov G.A., Pustovoy V.I., Simakin A.V., et al. Effect of Mechanical Shaking on the Physicochemical Properties of Aqueous Solutions. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8033. DOI: 10.3390/ijms21218033
- Gudkov S.V., Baimler I.V., Uvarov O.V., Smirnova V.V., Volkov M.Yu., Semenova A.A., et al. Influence of the Concentration of Fe and Cu Nanoparticles on the dynamics of the Size Distribution of Nanoparticles. *Frontiers of Physics.* 2020b;8:622551. DOI: 10.3389/fphy.2020.622551
- Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Самоорганизация и физико-химические свойства водных растворов антител к интерферону гамма в сверхвысоком разведении. Доклады Академии наук. 2015;462(2):185–9. [Ryzhkina I.S., Murtazina L.I., Kiseleva Yu.V., Kononov A.I. Self-organization and physicochemical properties of aqueous solutions of the antibodies to interferon gamma at ultrahigh dilution. *Doklady Physical Chemistry.* 2015;462(1):110–4 (In Russ.)]. DOI: 10.1134/S0012501615050048
- Woods K.N. New insights into the microscopic interactions associated with the physical mechanism of action of highly diluted biologics. *Scientific Reports.* 2021;11(1):13774. DOI: 10.1038/s41598-021-93326-1
- Epstein O. The spatial homeostasis hypothesis. *Symmetry.* 2018;10(4):103. DOI: 10.3390/sym10040103
- Tarasov S.A., Gorbunov E.A., Don E.S., Emelyanova A.G., Kovalchuk A.L., Yanamala N., et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol.* 2020;205(5):1345–54. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098
- Gudkov S.V., Lyakhov G.A., Pustovoy V.I., Shcherbakov I.A. Influence of Mechanical Effects on the Hydrogen Peroxide Concentration in Aqueous Solutions. *Physics of Wave Phenomena.* 2019;27(2):141–4. DOI: 10.1021/acsomega.0c01444
- Bunkin N.F., Shkirin A.V., Ninham B.W., Chirikov S.N., Chaikov L.L., Penkov N.V., et al. Shaking-Induced Aggregation and Flotation in Immunoglobulin Dispersions: Differences between Water and Water-Ethanol Mixtures. *ACS Omega.* 2020;5(24):14689–701. DOI: 10.1021/acsomega.0c01444
- Shcherbakov I.A. Influence of External Impacts on the Properties of Aqueous Solutions. *Physics of Wave Phenomena.* 2021;29(2):89–93. DOI: 10.3103/S1541308X21020114
- Shcherbakov I.A. Specific Features of the Concentration Dependences of Impurities in Condensed Media. *Physics of Wave Phenomena.* 2020;28(2):83–7. DOI: 10.3103/S1541308X20020156
- Lyakhov G.A., Shcherbakov I.A. Approaches to the Physical Mechanisms and Theories of Low-Concentration Effects in Aqueous Solutions. *Physics of Wave Phenomena.* 2019;27(2):79–86.
- Emelianova A.G., Petrova N.V., Fremez C., Fontanié M., Tarasov S.A., Epstein O.I. Therapeutic potential of highly diluted antibodies in antibiotic-resistant infection. *Eur J Pharm Sci.* 2022;173:106161. DOI: 10.1016/j.ejps.2022.106161
- Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., Minina E., Putilovskiy M., Andrianova E., et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *Int J Infect Dis.* 2016;51:47–55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002
- Mkrtyumyan A., Romantsova T., Vorobiev S., Volkova A., Vorokhobina N., Tarasov S., et al. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: The results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:1–9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Pushkar D., Vinarov A., Spivak L., Kolontarev K., Putilovskiy M., Andrianova E., et al. Efficacy and safety of Afalaza in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia at risk of progression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Cent European J Urol.* 2018;71(4):427–35. DOI: 10.5173/cej.2018.1803
- Никифоров В.В., Руженцова Т.А. Клиническая эффективность и безопасность Эргоферона при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях: критическая оценка с позиций доказательной медицины. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019;8(4):84–97. [Nikiforov V.V., Ruzhentsova T.A. Clinical efficacy and safety of Ergoferon in flu and other acute respiratory viral infections: a critical evaluation from the standpoint of evidence-based medicine. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye.* 2019;8(4):84–97 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14011

28. *Генне Н.А., Заплатников А.Л., Кондюрина Е.Г. и др.* Эффективность и безопасность применения Анаферона детского и Анаферона для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций: систематический обзор и метаанализ. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2021;5(5):335–47. [Geppe N.A., Zaplatnikov A.L., Kondyurina E.G., Afanasyeva O.I., Pshenichnaya N.Yu., Blokhin B.M., et al. Efficacy and safety of Anaferon for children and Anaferon for the prevention and treatment of influenza and other acute respiratory viral infections: systematic review and meta-analysis. *RMJ. Medical Review.* 2021;5(5):335–47 (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-5-335-347]
29. *Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г. и др.* Эффективность и безопасность применения Препарата Колофорт® при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология (приложение Consilium Medicum).* 2014;1:36–43. [Avalueva E.B., Adasheva T.V., Babaeva A.R., Burdina E.G., Kireeva N.V., Lenskaya L.G., et al. Efficacy and safety of preparation Kolofort in treatment of irritable bowel syndrome: results of multicenter double blind placebo controlled clinical trial. *Consilium Medicum Gastroenterologija.* 2014;1: 43–50 (In Russ.).]
30. *Эртузун И.А., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Ефимова Л.А., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И.* Экспериментальное изучение «Колофорт®а» — нового препарата для лечения синдрома раздраженного кишечника и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Вестник ВолГМУ.* 2012;4(44): 25–27. [Jertuzun I.A., Zueva E.P., Krylova S.G., Efimova L.A., Dugina J.L., Jepshtejn O.I. Experimental study of preparation Kolofort — a novel drug for treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Journal of Volgograd State Medical University.* 2012;4(44):25–27 (In Russ.).]
31. *Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al.* Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
32. *Adam B., Liebrechts T., Saadat-Gilani K., Vinson B., Holtmann G.* Validation of the gastrointestinal symptom score for the assessment of symptoms in patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(4):357–63. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02572.x
33. *Pittayanon R., Yuan Y., Bollegala N.P., Khanna R., Leontiadis G.I., et al.* Prokinetics for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;10. DOI: 10.1002/14651858.CD009431.pub3
34. *Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Михеева О.М., Яшина А.В., Аксельрод А.Г.* Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium Medicum.* 2017;19(8.2):17–26. [Samsonov A.A., Lobanova E.G., Mikheeva O.M., Yashina A.V., Axelrod A.G. Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome. *Consilium Medicum.* 2017;19(8.2):17–26 (In Russ.).]
35. *Ivashkin V.T., Poluektova E.A., Glazunov A.B., Putilovskiy M.A., Epstein O.I.* Pathogenetic approach to the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract and their intersection: results of the Russian observation retrospective program COMFORT. *BMC Gastroenterol.* 2019;20(1):2. doi: 10.1186/s12876-019-1143-5
36. *Wei J., Man Q., Guo F.* Precise and systematic survey of the efficacy of multicomponent drugs against functional dyspepsia. *Sci Rep.* 2019;9:10713. DOI: 10.1038/s41598-019-47300-7

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igormaev@rambler.ru; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Гриневиц Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий второй кафедрой и клиникой терапии усовершенствования врачей ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: VB_GRINEVICH@mail.ru; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

Information about the authors

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Chair of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Vladimir B. Grinevich — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of 2nd department of therapy, Military Medical Academy named after S. M. Kirov of the Ministry of Defence of the Russian Federation.
Contact information: VB_GRINEVICH@mail.ru; 194044, Saint-Petersburg, academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1095-8787>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Шварц Юрий Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shwartz58@yandex.ru;
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.
Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Yury G. Shvarts — Dr. Sci. (Med.), Prof. Head of the Department of Faculty Therapy of the Medical Faculty of Saratov State Medical University (SSMU) named after V.I. Razumovsky.
Contact information: shwartz58@yandex.ru;
410012, Saratov, Bolshaya Kazachia str., 112.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5205-7311>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 02.06.2022 Принята: 19.07.2022 Опубликована: 30.07.2022
Submitted: 01.01.2022 Accepted: 15.06.2022 Published: 30.07.2022