

Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования

И.Г. Бакулин¹, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

И.Б. Хлынов², <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>, hlinov.doc@yandex.ru

О.А. Саблин³, <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>, gastroleg@yandex.ru

И.Г. Пахомова⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Н.В. Павлова⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

² Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3

³ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никитина; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

⁴ Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

⁵ ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Несмотря на высокую распространенность функциональной диспепсии (ФД), вопрос эффективного лечения данной патологии остается открытым. Это подчеркивает актуальность новых подходов в лечении ФД и внедрение в клиническую практику препарата Диспевикт® (акотиамида), прокинетики с новым механизмом действия, для облегчения симптомов и улучшения качества жизни пациентов с ФД.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения акотиамида у пациентов с ФД с постпрандиальным дистресс-синдромом (ППДС).

Материалы и методы. Были рандомизированы на две группы 389 пациентов в соотношении 1:1. Пациенты первой группы принимали акотиамид в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг, пациенты второй группы – плацебо. Препараты исследования принимались внутрь три раза в сутки перед едой в течение 4 нед. Основным критерием эффективности лечения являлся «ответ на терапию», оцениваемый пациентами по 7-балльной шкале Лайкерта. Вторичными критериями эффективности являлись: полный регресс или облегчение симптомов ФД с ППДС, улучшение качества жизни пациентов, которое оценивалось на основании краткого индекса диспепсии Nereap.

Результаты и обсуждение. Через 4 нед. «ответ на терапию» отмечался у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$). На фоне терапии акотиамидом в отличие от плацебо наблюдался полный регресс и облегчение некоторых симптомов ФД с ППДС, а именно: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» и «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия». Также после применения акотиамида отмечалось улучшение самочувствия и качества жизни у 172/194 (88,7%) пациентов по сравнению с 131/189 (69,3%) пациентами группы плацебо ($p < 0,001$). Частота нежелательных явлений в группе акотиамида не отличалась от группы плацебо.

Выводы. Результаты проведенного клинического исследования позволяют сделать вывод, что акотиамид является эффективным средством для лечения ФД с ППДС у взрослых. Профиль безопасности препарата сопоставим с плацебо.

Ключевые слова: диспепсия, постпрандиальный дистресс-синдром, акотиамид, прокинетики, исследование, взрослые

Для цитирования: Бакулин И.Г., Хлынов И.Б., Саблин О.А., Пахомова И.Г., Павлова Н.В. Клиническая эффективность применения акотиамида у пациентов с функциональной диспепсией: результаты многоцентрового исследования. *Медицинский совет*. 2023;17(13):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Конфликт интересов: Н.В. Павлова – медицинский отдел ООО «Др. Редди's Лабораторис». Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study

Igor G. Bakulin¹, <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

Igor B. Khlynov², <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>, hlinov.doc@yandex.ru

Oleg A. Sablin³, <https://orcid.org/0000-0002-2597-1220>, gastroleg@yandex.ru

Inna G. Pakhomova⁴, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Nadezhda V. Pavlova⁵, <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>, Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

² Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

⁵ Dr. Reddy's Laboratories Ltd.; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia

Abstract

Introduction. Despite the high prevalence of functional dyspepsia (FD), the question of effective treatment of this pathology remains open. This underlines the relevance of new approaches in the treatment of FD and the introduction of the drug Dyspevict® (acotiamide), a prokinetic with a new mechanism of action, into clinical practice to alleviate symptoms and improve the quality of life of patients with FD.

Aim. Evaluate the efficacy and safety of the use of acotiamide in patients with FD with postprandial distress syndrome (PDS).

Materials and methods. 389 patients were randomized in a 1:1 ratio into two groups. Patients of the first group took acotiamide, patients of the second group – placebo. Study drugs were taken orally for 4 weeks. The main criterion for the effectiveness of treatment was the “response to therapy”, assessed by patients on a 7-point Likert scale. Secondary efficacy criteria were: complete regression or relief of symptoms of FD with PDS, improvement in the quality of life of patients, which was assessed on the basis of the Nepean short dyspepsia index.

Results and discussion. After 4 weeks, “response to therapy” was observed in 143/193 (74.1%) patients in the acotiamide group compared with 98/189 (51.9%) patients in the placebo group ($p < 0.001$). Therapy with Acotiamide, in contrast to placebo, showed a complete regression and relief of some symptoms of FD with PDS. Also, after the use of acotiamide, there was an improvement in well-being and quality of life in 172/194 (88.7%) patients compared with 131/189 (69.3%) patients in the placebo group ($p < 0.001$).

Conclusion. The results of the conducted clinical study allow us to conclude that acotiamide is an effective treatment for FD with PDS in adults. The safety profile of the drug is comparable to placebo.

Keywords: dyspepsia, postprandial distress syndrome, acotiamide, prokinetics, study, adults

For citation: Bakulin I.G., Khlynov I.B., Sablin O.A., Pakhomova I.G., Pavlova N.V. Clinical efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia: results of a multicenter study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-253>.

Conflict of interest: Nadezhda V. Pavlova – Medical Department Dr. Reddy's Laboratories Ltd., Moscow, Russia. Other authors have declared no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время различные проявления диспепсии встречаются у значительной части населения. Согласно данным опроса, проведенного с участием 73 076 пациентов в 24 странах, у 7,2% (7,1–7,4%) взрослых отмечались симптомы функциональной диспепсии (ФД) [1].

Высокая распространенность ФД в развитых странах, неуклонно продолжающийся рост заболеваемости, накопленные данные об этиологии и патогенезе заболевания выявили необходимость разработки клинических критериев диагностики ФД.

1. Согласно Римским критериям IV пересмотра, ФД является следствием нарушения взаимодействия головного мозга с ЖКТ. Диагностическими критериями ФД являются: отсутствие доказательств органической патологии (эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны, опухолевые поражения ЖКТ, хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона) и др.), а также один или более из следующих симптомов в течение 3 мес. за последние полгода: чувство переполнения после еды, чувство раннего насыщения, эпигастральная боль или жжение, которые оказывают влияние на повседневную активность [2, 3].

2. Вместе с тем патогенез ФД сложен и не до конца изучен. Однако такие факторы, как нарушение эвакуаторной функции желудка, расстройства аккомодации желудка, гиперчувствительность желудка и двенадцатиперстной кишки к растяжению, действию соляной кислоты и липидов, перенесенные инфекции, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, увеличение содержания эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, нарушения микробиоты, считаются ключевыми [3].

ФД подразделяется на постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС) и эпигастральный болевой синдром (ЭБС). Среди всех вариантов ФД частота встречаемости ППДС составляет 61% [4, 5], а диагностическими критериями является возникновение у пациента три и более раза в неделю беспокоящего чувства тяжести в эпигастрии после еды при приеме обычного объема пищи и/или чувства раннего насыщения. Также могут отмечаться тошнота, отрыжка, ощущение вздутия верхней части живота, эпигастральная боль, однако эти симптомы не являются диагностическими критериями. Доля ЭБС составляет 18%, и данный вариант ФД проявляется умеренными или интенсивными болями или жжением, возникающими не реже, чем один раз в неделю. Боль имеет четкую эпигастральную локализацию, не изменяется после дефекации и отхождения газов, не сопровождается признаками дисфункции

желчного пузыря и сфинктера Одди. Следует помнить, что симптомы ППДС и ЭБС в 21% случаев могут сочетаться друг с другом, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и синдромом раздраженного кишечника [4, 5].

Терапия ФД включает в себя как немедикаментозные (изменение образа жизни, диетические рекомендации, коррекция психического статуса), так и медикаментозные методы (применение антисекреторных препаратов преимущественно при ЭБС, прокинетики – при ППДС) [6]. Прокинетики – группа фармакологических препаратов, действующих на разных уровнях ЖКТ и с помощью различных механизмов меняющих пропульсивную активность ЖКТ и ускоряющих транзит пищевого комка по нему. Широко известно их потенцирующее действие на моторику желудка, двенадцатиперстной кишки, а в некоторых случаях – всей тонкой и даже толстой кишки. Основными классами прокинетиков являются блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (или их комбинация с блокаторами дофаминовых рецепторов), агонисты 5-HT₄-рецепторов [2, 7].

Диспевикт® (акотиаид) – прокинетик принципиально нового механизма действия, являющийся антагонистом мускариновых M₁- и M₂-рецепторов, а также ингибитором ацетилхолинэстеразы. Такой фармакологический профиль акотиаида позволяет ему улучшать аккомодацию фундального отдела и опорожнение желудка, а также уменьшать выраженность симптомов ППДС [8]. Мета-анализ проведенных клинических исследований показал его высокую эффективность в лечении дискинетического варианта ФД. Препарат одобрен Японским обществом страхования здоровья и включен в японские рекомендации по лечению пациентов с ФД в качестве основного прокинетики [8, 9].

Учитывая актуальность проблемы эффективного лечения ФД, было проведено клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности применения акотиаида в таблетированной форме (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг, «Д-р Редди's Лабораторис Лтд», Индия) у пациентов при ФД с ППДС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования – двойное слепое, рандомизированное, многоцентровое, плацебо-контролируемое, в двух параллельных группах. Исследование проводилось на базе 32 исследовательских центров в городах РФ в период с марта 2020 г. по ноябрь 2021 г. В исследование было включено 389 пациентов: 263 женщины и 126 мужчин (средний возраст 30,9 ± 7,56 года). Подавляющее большинство – 388 (99,7%) пациентов принадлежали к европеоидной расе. Все пациенты подписали и датировали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено советом по этике при Министерстве здравоохранения РФ и локальными этическими комитетами каждого исследовательского центра.

В исследование включались пациенты, соответствовавшие следующим критериям:

1. Возраст 18–45 лет (включительно).
2. Диагноз «ФД с преобладанием ППДС», определяемый на основании Римских критериев IV как наличие хотя бы одного из основных симптомов в сочетании со второстепенными симптомами. Основные симптомы должны отмечаться у пациента в течение ≥ 3 дней в неделю на протяжении последних 3 мес. при их общей продолжительности не менее 6 мес. до скрининга:

- причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность;

- причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи).

Второстепенные симптомы:

- постпрандиальное вздутие в области эпигастрия (обязательный);

- причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность);

- причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность);

- чрезмерная отрыжка;

- тошнота.

«Причиняющее беспокойство» означает степень тяжести симптомов ≥ 2 баллов по 5-балльной шкале Лайкерта с использованием следующих градаций: 0 – отсутствие симптомов; 1 – легкая степень тяжести; 2 – умеренная степень тяжести; 3 – тяжелая степень; 4 – очень тяжелая степень.

3. Отсутствие органических заболеваний ЖКТ.

4. Использование эффективных методов контрацепции.

Основными критериями не включения являлись: 1) наличие любых органических заболеваний ЖКТ, позволяющих объяснить наблюдаемые симптомы, 2) наличие симптомов тревоги, 3) наличие диагноза «синдром раздраженного кишечника», 4) признаки желудочно-кишечного кровотечения, 5) терапия нестероидными противовоспалительными препаратами, 6) изжога в течение 12 нед. до и на протяжении периода оценки исходных показателей, 7) наличие инфекции *Helicobacter pylori*, 8) облегчение симптомов после дефекации или отхождения газов.

Исследование состояло из следующих этапов: скрининга (до 14 дней), периодов оценки исходных показателей (7 дней), терапии (4 нед.), последующего наблюдения (2 нед.).

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: пациентам первой группы назначали 100 мг акотиаида в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, пациенты второй группы получали плацебо. Препараты исследования принимались внутрь три раза в сутки перед едой.

Основным критерием эффективности являлся «ответ на терапию через 4 недели». Ответ на терапию определяли на основании заполнения опросника общей оценки эффективности лечения (ОЭЛ). Вопрос был сформулирован следующим образом: «Как за последнюю неделю у Вас изменились гастроэнтерологические симптомы заболевания по сравнению с их выраженностью в период оценки исходных показателей?». Значение ОЭЛ оценивалось по 7-балльной шкале Лайкерта с использованием

следующих градаций: 0 – чрезвычайно улучшились; 1 – улучшились; 2 – незначительно улучшились; 3 – без изменений; 4 – незначительно ухудшились; 5 – ухудшились; 6 – чрезвычайно ухудшились. Терапия считалась успешной, если пациент отметил «чрезвычайное улучшение» или «улучшение» симптомов.

Кроме этого, эффективность терапии оценивалась еженедельно или через 4 нед. терапии по следующим параметрам:

■ Полный регресс (редукция) хотя бы одного из основных и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Полный регресс (редукция) одного из симптомов заболевания: «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Облегчение одного из симптомов заболевания: «причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность)», «причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность)», «чрезмерная отрыжка», «тошнота», «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность», «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Облегчение хотя бы одного из основных и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия».

■ Доля пациентов с клинически значимым улучшением качества жизни, оцененного на основании краткого индекса диспепсии Nereap (SF-NDI®) через 4 нед. терапии. Под клинически значимым улучшением понималось уменьшение общего количества баллов на 10 и более относительно исходных показателей.

Безопасность приема препаратов исследования оценивалась по частоте развития нежелательных явлений (НЯ) и серьезных НЯ (СНЯ), случаев прекращения терапии, связанных с приемом препарата, по результатам оценки жизненно важных показателей, данных физического обследования, клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи и ЭКГ.

Статистический анализ данных проведен с использованием программного пакета IBM® SPSS® Statistics Version 26.0. Данные были проанализированы с помощью точного критерия Фишера и критерия χ^2 . Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые группы были сопоставимы по демографическим и исходным характеристикам заболевания: 194 пациента из группы акотиамида и 189 пациентов из группы плацебо завершили исследование по протоколу.

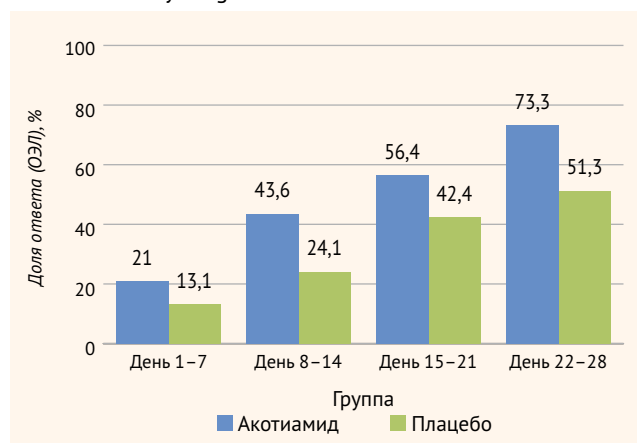
Терапия была прекращена у 1 (0,5%) пациента из группы акотиамида и 5 (2,58%) человек из группы плацебо по причинам, не связанным с приемом препарата. При анализе основного критерия эффективности было установлено, что через 4 нед. «ответ на терапию» в группе акотиамида отмечался достоверно чаще – у 143/193 (74,1%) пациентов группы акотиамида по сравнению с 98/189 (51,9%) группы плацебо ($p < 0,001$). По результатам еженедельной оценки эффективности было показано, что количество пациентов с «ответом на терапию» было достоверно выше в группе акотиамида, чем в группе плацебо, на протяжении всего периода оценки (рис. 1).

Были показаны достоверные различия между группами исследования по параметрам эффективности, отражающим полный регресс симптомов заболевания (табл. 1). Полный регресс симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» наблюдался у 43,5% пациентов в группе акотиамида против 26,9% в группе плацебо, симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» – у 60,0 и 28,9% пациентов соответственно.

По результатам анализа вторичных критериев эффективности, отражающих облегчение симптомов ФД с ППДС, между группами пациентов также были показаны достоверные различия (табл. 2). Было установлено, что различия в редукции симптомов «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» и «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» возникали через 2 нед. терапии и сохранялись на протяжении всего периода оценки (рис. 2, 3). Достоверная разница между группами для симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» отмечалась после 1 нед. приема препаратов и сохранялась на протяжении всего периода терапии (рис. 4).

● **Рисунок 1.** Еженедельный ответ на терапию в течение 4 нед. применения препаратов исследования

● **Figure 1.** Weekly response to therapy during 4-week treatment with study drugs



ОЭЛ – оценка эффективности лечения. При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1–7» составило 0,038, для точки «День 8–14» – $< 0,001$, для точки «День 15–21» – 0,006, для точки «День 22–28» – $< 0,001$

- **Таблица 1.** Оценка терапии по вторичным критериям эффективности, отражающим полную редукцию симптомов заболевания
- **Table 1.** Therapy assessment according to secondary outcome measures reflecting a complete reduction of disease symptoms

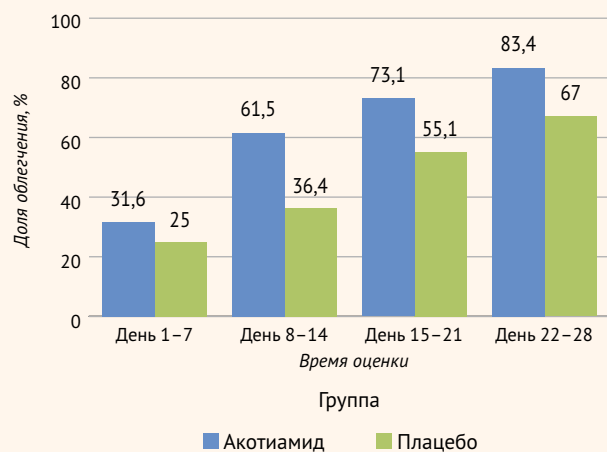
Параметр	Количество пациентов				Разность долей между группами исследования	95% ДИ	p
	Группа акотиамида		Группа плацебо				
	п	%	п	%			
Полная редукция хотя бы одного из основных симптомов и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	63/177	35,6%	33/175	18,9%	16,7%	6,6–25,9%	<0,001
Полная редукция симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» через 4 нед. терапии	81/186	43,5%	47/175	26,9%	16,7%	6,6–26,5%	0,001
Полная редукция симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» через 4 нед. терапии	84/140	60,0%	39/135	28,9%	31,1%	18,7–42,1%	<0,001
Полная редукция симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	76/180	42,2%	46/178	25,8%	16,4%	6,0–26,0%	0,001

- **Таблица 2.** Оценка терапии по вторичным критериям эффективности, отражающим облегчение симптомов заболевания
- **Table 2.** Therapy assessment according to secondary outcome measures reflecting a relief of disease symptoms

Параметр	Количество пациентов				Разность долей между группами исследования	p
	Группа акотиамида		Группа плацебо			
	n	%	n	%		
Облегчение симптома «причиняющая беспокойство боль в области эпигастрия (влияющая на повседневную активность)»						
Неделя 1	28/97	28,9%	39/105	37,1%	-8,3%	0,212
Неделя 2	60/97	61,9%	55/106	51,9%	10,0%	0,152
Неделя 3	73/96	76,0%	79/104	76,0%	0,1%	0,989
Неделя 4	83/96	86,5%	87/104	83,7%	2,8%	0,579
Облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение жжения в области эпигастрия (влияющее на повседневную активность)»						
Неделя 1	30/67	44,8%	20/55	36,4%	8,4%	0,347
Неделя 2	42/67	62,7%	35/56	62,5%	0,2%	0,983
Неделя 3	55/67	82,1%	43/54	79,6%	2,5%	0,732
Неделя 4	57/67	85,1%	46/54	85,2%	-0,1%	0,986
Облегчение симптома «чрезмерная отрыжка»						
Неделя 1	43/101	42,6%	39/88	44,3%	-1,7%	0,809
Неделя 2	69/101	68,3%	55/88	62,5%	5,8%	0,401
Неделя 3	84/101	83,2%	67/87	77,0%	6,2%	0,290
Неделя 4	91/101	90,1%	76/87	87,4%	2,7%	0,552
Облегчение симптома «тошнота»						
Неделя 1	38/63	60,3%	28/65	43,1%	17,2%	0,051
Неделя 2	50/63	79,4%	47/66	71,2%	8,2%	0,284
Неделя 3	55/63	87,3%	57/64	89,1%	-1,8%	0,759
Неделя 4	60/63	95,2%	58/64	90,6%	4,6%	0,311
Облегчение хотя бы одного из основных симптомов и второстепенного симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» через 4 нед. терапии	145/180	80,6%	100/172	58,1%	22,4%	<0,001

● **Рисунок 2.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

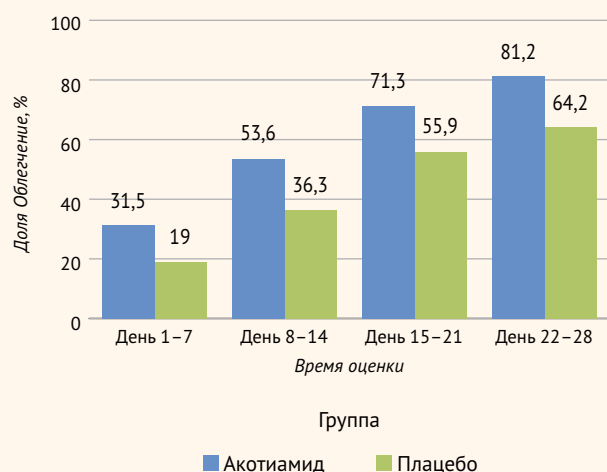
● **Figure 2.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "annoying feeling of fullness after eating a normal amount of food, which affects daily activities" during 4-week treatment with study drugs



При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1–7» составило 0,166, для точки «День 8–14» – $<0,001$, для точки «День 15–21» – $<0,001$, для точки «День 22–28» – $<0,001$

● **Рисунок 4.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «постпрандиальное вздутие в области эпигастрия» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

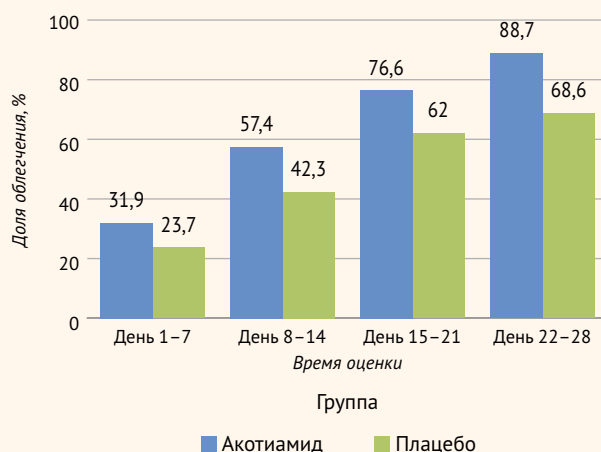
● **Figure 4.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "postprandial bloating in the epigastric region" during 4-week treatment with study drugs



Согласно оценке качества жизни пациентов по индексу диспепсии Nereap, клинически значимое улучшение через 4 нед. терапии отмечалось у 172/194 (88,7%) пациентов в группе акотиамида и 131/189 (69,3%) пациентов в группе плацебо. Данные различия также являются достоверными ($p < 0,001$).

● **Рисунок 3.** Доля пациентов, у которых зафиксировано облегчение симптома «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)» в течение 4 нед. применения препаратов исследования

● **Figure 3.** Proportion of patients who reported improvements in the symptom of "annoying feeling of early satiety (including inability to eat a usual amount of food) during 4-week treatment with study drugs



При сравнении между группами исследования р-значение для точки оценки «День 1–7» составило 0,128, для точки «День 8–14» – 0,012, для точки «День 15–21» – 0,010, для точки «День 22–28» – $<0,001$

В исследовании отмечена низкая частота возникновения НЯ. Были зарегистрированы 65 НЯ у 20 (10,3%) пациентов из группы акотиамида и 55 НЯ у 33 (17,0%) пациентов из группы плацебо. Большинство НЯ имели легкую степень тяжести.

Чаще регистрировались НЯ, относящиеся к следующим системно-органным классам:

- желудочно-кишечные нарушения,
- инфекции и инвазии,
- нарушения со стороны нервной системы.

Относящимися к препарату исследования были расценены 11 НЯ у 5 (2,6%) пациентов группы акотиамида и 8 НЯ у 4 (2,1%) пациентов группы плацебо. Все НЯ, относящиеся к препарату исследования, имели легкую степень тяжести. В течение всего исследования не было зафиксировано случаев изменения терапии или досрочного прекращения участия пациентов по причинам, связанным с безопасностью.

Во время исследования был зарегистрирован только 1 случай СНЯ. Случай вирусной пневмонии умеренной степени тяжести у 1 (0,5%) пациента из группы плацебо соответствовал критериям серьезности по мнению исследователей и был зарегистрирован как серьезное НЯ.

Летальных исходов во время проведения исследования не зарегистрировано.

Клинически значимые отклонения отдельных лабораторных показателей клинического и биохимического анализа крови носили единичный характер, различий между группами исследования не наблюдалось. Клинически значимые отклонения результатов физикального обследования ЖКТ были обусловлены основным заболеванием (ФД).

Значимых изменений внутри каждой группы и выраженных различий между группами исследования по всем оцениваемым показателям жизненно важных функций не выявлено. Клинически значимых отклонений в результатах ЭКГ не было зарегистрировано.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно субъективной оценке пациентов по 7-балльной шкале Лайкерта, эффективность «ответа на терапию» через 4 нед. была достоверно выше при приеме акотиамида по сравнению с плацебо.

Данные исследования по вторичным критериям эффективности, отражающим полную редукцию симптомов (как совокупно, так и в отдельности), определяющих ППДС, позволяют сделать вывод о том, что акотиамида достоверно превосходит по эффективности плацебо.

Результаты анализа по вторичным критериям эффективности, отражающим облегчение симптомов заболевания (как совокупно, так и в отдельности), свидетельствуют о том, что прием акотиамида достоверно эффективнее, чем плацебо. При этом различия в доле пациентов, испытывающих облегчение симптомов «причиняющее беспокойство ощущение переполнения после приема обычного объема пищи, влияющее на повседневную активность» и «причиняющее беспокойство ощущение раннего насыщения (включая неспособность съесть обычный объем пищи)», были достоверными в течение 2–4 нед. терапии.

При оценке данных на основании индекса диспепсии Нерепан было установлено, что прием акотиамида в течение

4 нед. достоверно улучшал качество жизни пациентов при ФД с ППДС по сравнению с плацебо.

В России зарегистрирован первый препарат с действующим веществом акотиамида Диспевикт® производства компании «Др. Редди's Лабораторис Лтд». Препарат Диспевикт® показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при ФД для устранения таких симптомов, как чувство переполнения в желудке после приема пищи, вздутие верхней части живота, чувство раннего насыщения¹.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного клинического исследования показали, что акотиамида является эффективным средством при ФД с ППДС и превосходит по эффективности плацебо. Частота «ответа на терапию» через 4 нед. была достоверно выше при приеме акотиамида по сравнению с плацебо.

Анализ частоты побочных эффектов показал благоприятный профиль безопасности акотиамида: частота развития НЯ в группах акотиамида и плацебо была сопоставима.

Таким образом, данные клинического исследования позволяют сделать вывод, что акотиамида является эффективным фармакоагентом при лечении ФД с ППДС у взрослых пациентов.



Поступила / Received 01.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2023

Принята в печать / Accepted 15.07.2023

¹ Диспевикт®. Инструкция по медицинскому применению. РУ ЛП-№(001951)-(PF-RU) от 14.03.2023. Режим доступа: <https://portal.eaeunion.org/sites/commonprocesses/ru-ru/Pages/CartView.aspx?documentId=61a721cefb44f130afbeb7c6&codeId=PMM.01>.

Список литературы / References

1. Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J. et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>.
2. Лялюкова Е.А., Батищева Г.А., Визе-Хрипунова М.А., Лапина Е.Д., Лялюкова А.С., Онучина Е.В. и др. Синдром диспепсии в первичном звене здравоохранения: клинические варианты, тактика ведения пациентов. *Трудный пациент*. 2019;(6–7):38–46. Режим доступа: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2019/10/9-new.pdf>.
Lyalyukova E.A., Batishcheva G.A., Vise-Khripunova M.A., Lapina E.D., Lyalyukova A.S., Onuchina E.V. et al. Dyspepsia Syndrome in Primary Health Care: Clinical Options, Patient Management Tactics. *Trudnyy Patient*. 2019;(6–7):38–46. (In Russ.) Available at: <https://t-patient.ru/wp-content/uploads/2019/10/9-new.pdf>.
3. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В. и др. Эпителит-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):940–956. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
Simanenkova V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D., Bakulina N.V. et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(8):940–956. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.08.201523>.
4. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396(10263):1689–1702. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4).
5. 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):252–262. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30003-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30003-7).
6. Лазебник Л.Б., Алексеенко С.А., Лялюкова Е.А., Самсонов А.А., Бордин Д.С., Цуканов В.В. и др. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;(5):4–18. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
Lazebnik L.B., Alekseenko S.A., Lyalyukova E.A., Samsonov A.A., Bordin D.S., Tsukanov V.V. et al. Recommendations for the management of primary patients with symptoms of dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):4–18. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/605/600>.
7. Шентулин А.А., Белоусова И.Б. Современные прокинетики и их роль в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Клиническая медицина*. 2016;94(3):178–182. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-178-182>.
Sheptulin A.A., Belousova I.B. Modern prokinetics and their role in the treatment of gastroenterological diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2016;94(3):178–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2016-94-3-178-182>.
8. Stanghellini V., Chan F.K., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., Talley N.J. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–1392. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.011>.
9. Miwa H., Kusano M., Arisawa T., Oshima T., Kato M., Joh T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2015;50(2):125–139. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-1022-3>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Источники финансирования: исследование выполнено при финансовой поддержке компании «Др. Редди's Лабораторис».

Sources of financing: the research was carried out with the financial support of the company Dr. Reddy's Laboratories.

Информация об авторах:

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; igbakulin@yandex.ru

Хлынов Игорь Борисович, д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, Уральский государственный медицинский университет; 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; hlinov.doc@yandex.ru

Саблин Олег Александрович, д.м.н., профессор, заведующий отделом терапии и профпатологии, профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования «Экстремальная медицина», Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2; gastroleg@yandex.ru

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Институт медицинского образования Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Павлова Надежда Викторовна, к.м.н., медицинский отдел, ООО «Др. Редди's Лабораторис»; 115035, Россия, Москва, Овчинниковская набережная, д. 20, стр. 1; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com

Information about the authors:

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of Medicine, Head of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; igbakulin@yandex.ru

Igor B. Khlynov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Intermediate Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University; 3, Repin St., Ekaterinburg, 620028, Russia; hlinov.doc@yandex.ru

Oleg A. Sablin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Head of Unit of Therapy and Occupational Pathology, Professor of Department Therapy, Institute of Additional Professional Education for Emergency Medicine, Nikiforov's All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine of the Emergencies Ministry of Russia; 4/2, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; gastroleg@yandex.ru

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru

Nadezhda V. Pavlova, Cand. Sci. (Med.), Medical Department, Dr. Reddy's Laboratories Ltd.; 20, Bldg. 1, Ovchinnikovskaya Emb., Moscow, 115035, Russia; Nadezhda.Pavlova@drreddys.com