

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

# Многоцелевая фитотерапия при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Рассмотрены возможности многоцелевой фитотерапии при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в соответствии с мультифакториальностью их патофизиологии и разнообразием клинических проявлений. Представлена доказательная база эффективности и переносимости препарата Иберогаст®.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, фитотерапия, Иберогаст®.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой комплекс постоянных или периодически возникающих клинических симптомов, считающихся характерными для заболеваний ЖКТ, при отсутствии у больных структурных или биохимических нарушений (Юрьев К.Л., 2007). Такие расстройства широко распространены, однако нередко воспринимаются как психические или психосоматические по причине того, что возможность верификации клинических симптомов с помощью лабораторно-инструментальных методов обследования в данной ситуации отсутствует.

С 1987 г. проделана значительная работа для понимания особенностей функциональных заболеваний ЖКТ, принципов их диагностики и создания их классификации. Международный консенсус по функциональным нарушениям ЖКТ впервые был принят в 1988 г. (Римский консенсус), а затем дважды пересматривался — в ноябре 1999 г. в Риме (Римский консенсус II) и в мае 2006 г. в Лос-Анджелесе (по традиции назван Римским консенсусом III) (Юрьев К.Л., 2007).

Патофизиология функциональных расстройств ЖКТ мультифакториальна и включает генетическую предрасположенность, висцеральную гиперсенситивность, нарушения моторики различных отделов ЖКТ и нарушения газообразования, изменения нормального состава кишечного микробиота и кишечные инфекции, вовлечение иммуновоспалительных механизмов, участие нервной системы (как центральной (ЦНС), так и метасимпатической — энтеральной) и психосоциальные аспекты. Для лучшего понимания проблемы Римским консенсусом III предложена биопсихологическая модель, которая позволяет описать симптомы функциональных заболеваний ЖКТ как физиологически мултидетерминированные и одновременно модифицируемые социокультурными и психологическими влияниями (рис. 1) (Drossman D.A., 2006).

Наиболее широко распространенными функциональными заболеваниями ЖКТ считаются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Распространенность каждого из них среди населения США и Западной

Европы достигает 10–20% (Ottillinger B. et al., 2013).

Диагностическими критериями ФД (согласно Римскому консенсусу III) являются:

1. Наличие одного или нескольких из нижеперечисленных симптомов диспепсии:

- неприятное ощущение переполнения после еды;
- раннее насыщение;
- боль в эпигастрии;
- ощущение жжения в эпигастрии.

2. Сохранение указанных симптомов постоянной или повторяющейся диспепсии в течение  $\geq 3$  последних месяцев с началом клинических проявлений не позднее 6 мес перед установлением диагноза при отсутствии органического заболевания, которое бы объяснило наличие данных симптомов (Drossman D.A., 2006).

Диагностическими критериями СРК (согласно III Римскому консенсусу) являются:

1. Рецидивирующая боль в животе или дискомфорт в течение  $\geq 3$  дней в месяц за последние 3 мес, связанные с  $\geq 2$  из следующих симптомов:

- улучшение после дефекации;
- начало связано с изменением частоты стула;

• начало связано с изменением формы (внешнего вида) стула.

2. Дополнительными симптомами являются:

- патологическая частота стула ( $\leq 3$  раз в неделю или  $\geq 3$  раз в день);
- патологическая форма стула (комковатый/твердый или жидкий/водянистый стул);
- натуживание при дефекации;
- императивные позывы;
- ощущение неполного опорожнения, выделение слизи, вздутие.

3. Сохранение указанных симптомов в течение  $\geq 3$  последних месяцев с началом клинических проявлений не позднее 6 мес перед установлением диагноза при отсутствии органического заболевания, которое бы объяснило наличие данных симптомов (Drossman D.A., 2006).

## Многоцелевая терапия при функциональных заболеваниях ЖКТ

Мультифакториальность патофизиологии функциональных заболеваний ЖКТ наряду с разнообразием их клинической симптоматики обуславливает широту фар-

Рис. 1



макотерапевтического спектра при данной патологии: для лечения пациентов с такими заболеваниями применяют спазмолитики и прокинетики, пробиотики, агонисты серотониновых 5-HT<sub>4</sub>(hydroxytryptamine)<sub>4</sub>-рецепторов, антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, антидепрессанты (включая трициклические) и ингибиторы обратного захвата серотонина (Rahimi R., Abdollahi M., 2012). При этом вовлеченность множественных механизмов в развитие и поддержание функциональных заболеваний ЖКТ делает необходимым применение комплексной терапии, что в случае использования стандартных схем соответственно повышает риск развития побочных эффектов, в том числе и за счет лекарственного взаимодействия, и снижает приверженность пациентов лечению. Необходимо учитывать и то, что доля ответа на плацебо (placebo response) при функциональных заболеваниях ЖКТ может превышать 20% в соответствии с оценками тяжести заболевания по выраженности клинической симптоматики при отсутствии возможностей их объективизации (Enck P. et al., 2009). Альтернативой в таком случае являются комплексные фитопрепараты.

Известно, что с помощью композиций растительных экстрактов можно достигать более выраженного эффекта, чем посредством применения отдельного лекарственного вещества в высоких дозах. Кроме того, благодаря низким дозам отдельных компонентов риск побочных эффектов может быть значительно снижен или полностью устранен. Такой подход объединяет современная концепция многоцелевой терапии, которая является обоснованной при лечении полиэтиологических по своей природе функциональных расстройств ЖКТ (Щербинина М.Б., 2012).

В соответствии с этой концепцией разработан комплексный препарат Иберогаст® («Bionorica SE», Германия), в состав которого входят экстракт из свежего растения иберийки горькой, а также спиртовые экстракты из высушенных корней дягиля, цветков ромашки, плодов тмина и расторопши, листьев Melissa и мяты перечной, травы чистотела, корня солодки. (табл. 1). Активные компоненты препарата Иберогаст® проявляют противовоспалительную, прокинетику, просекреторную, цитопротекторную, избирательную (в зависимости от участка приложения) спазмолитическую или антиспазмолитическую активность.

### Основные направления действия препарата Иберогаст®

Изучены различные механизмы действия комплексного фитопрепарата Иберогаст® на ЖКТ (Rahimi R., Abdollahi M., 2012). Известно, что комбинация растительных экстрактов STW 5 (Иберогаст®) проявляет афинность к серотониновым (5-HT<sub>4</sub>) и в значительно меньшей степени — 5-HT<sub>3</sub>) и мускариновым (M<sub>3</sub>) рецепторам кишечной стенки, играющим важную роль в развитии нарушений моторики ЖКТ, типичных для ФД и СРК. При этом экстракт иберийки

горькой избирательно ингибирует связывание с M<sub>3</sub>-рецепторами, в то время как экстракты травы чистотела и цветков ромашки демонстрируют селективность к 5-HT<sub>4</sub>-рецепторам, а корня солодки — к 5-HT<sub>3</sub>-рецепторам. Алкалоид берберин, в значительном количестве присутствующий в экстракте травы чистотела, также оказывает значительное ингибирующее действие на связывание с 5-HT<sub>4</sub> и M<sub>3</sub>-рецепторами, участвуя в формировании комплексного механизма действия препарата (Simmen U. et al., 2006).

Иберогасту свойственно **спазмолитическое действие на спазмированные участки кишечной стенки**: как весь комплекс STW 5 в целом, так и некоторые отдельные его компоненты (экстракты листьев мяты перечной, цветков ромашки, корня солодки) ослабляют ацетилхолин- и гистамин-индуцированный спазм гладких мышц подвздошной кишки морских свинок. В то же время экстракт иберийки горькой **стимулирует перистальтику атонических сегментов ЖКТ**. Именно избирательностью действия препарата Иберогаст® в зависимости от исходного состояния кишечной стенки в некоторой степени объясняется эффективность его как при гипотонических, так и при спастических формах функциональных заболеваний ЖКТ (Amton H.P. et al., 2006).

Согласно результатам еще одного исследования *in vitro*, активные компоненты препарата Иберогаст® **оказывают избирательное действие в различных отделах желудка**, способствуя расслаблению гладких мышц его проксимальной части (дно и тело) и одновременно стимулируя моторику антрального отдела. При изуче-

нии каждого из компонентов Иберогаста по отдельности установлено, что экстракты корня дягиля, цветков ромашки, корня солодки вызывают продолжительное обратимое снижение тонуса мышц в проксимальном отделе желудка, а экстракт травы чистотела, листьев Melissa, плодов тмина, иберийки горькой оказывают антиспазмолитическое действие в антральном отделе. Таким образом, дифференцированная активность Иберогаста в отношении различных отделов ЖКТ является результатом сочетанного действия его отдельных компонентов (Schemapp M. et al., 2006).

Аналогичное комплексное действие оказывает Иберогаст® и на ЖКТ человека, что подтверждают результаты двойного слепого рандомизированного исследования, в ходе которого здоровым добровольцам предлагалось принять перорально 1,1 мл Иберогаста. В течение 60 мин после введения препарата отмечали увеличение объема проксимальных отделов желудка и параллельно усиление моторики антрального отдела желудка без вовлечения пилоруса и двенадцатиперстной кишки (Pilichiewicz A.N. et al., 2007).

Однако широкие терапевтические возможности препарата Иберогаст® связаны не только с его прокинетику действием на гладкие мышцы органов ЖКТ. Такие данные получены в ходе мультиконтролируемого двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 103 пациентов с ФД, рандомизированных на группы для приема Иберогаста или плацебо в течение 28 дней. Первичной конечной точкой исследования являлась динамика оценки тяжести ФД по шкале GIS, вторичной — время опорожнения желудка (t<sub>1/2</sub>), определенное

**Таблица 1** Состав и фармакологические свойства компонентов препарата Иберогаст® (Юрьев К.Л., 2007)

Название растения	Используемая часть растения	Основные химические компоненты	Фармакологические свойства
Иберийка горькая	Все части	Флавоноиды и гликозиды горчичного масла (глюкозинолат)	Прокинетику, повышает тонус гладких мышц ЖКТ
Дягель	Корень	Эфирные масла, кумарин, дубильные вещества, флавоноиды	Успокаивающее, стимулирующее пищеварение, спазмолитическое
Ромашка	Цветки	Эфирные масла (азулен), ароматические карбоновые кислоты, кумарин и флавоноиды	Противоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое, ранозаживляющее, противоаллергическое
Тмин	Плоды	Эфирные масла, кумарин, флавоноиды и флавоноиды	Бактерицидное и спазмолитическое, улучшение переносимости пищи, вызывающей газообразование (капуста, бобы и др.)
Расторопша	Плоды	Флавонолигнаны (силлимарин, силибин), неолигнан и флавоноиды	Цитопротекторное действие на слизистую оболочку желудка, стимуляция регенерации клеток печени
Мелисса	Листья	Эфирные масла, дубильные вещества губоцветных, тритионовые кислоты, горечи и флавоноиды	Успокаивающее, ветрогонное, спазмолитическое
Мята перечная	Листья	Эфирные масла и дубильные вещества губоцветных	Ветрогонное и спазмолитическое; стимулирует выработку желчи; противовоспалительное, антимикробное
Чистотел	Трава	Алкалоиды и растительные кислоты	Спазмолитическое (желчевыводящие пути, ЖКТ), улучшение моторики желудка
Солодка	Корни	Глициризиновая кислота, флавоноиды, фитостеролы и кумарин	Спазмолитическое действие, ускорение заживления язвы желудка

с помощью 13С-октанового дыхательного теста. В результате хотя пациенты группы Иберогаста достоверно демонстрировали улучшение показателей по шкале GIS по сравнению с группой плацебо ( $p=0,03$ ), однако межгрупповые различия в отношении динамики показателя  $t_{1/2}$  были недостоверны ( $p=0,49$ ) с тенденцией к ускорению  $t_{1/2}$  в группе Иберогаста ( $+23\pm 109$  мин;  $p=0,51$ ) (Braden B. et al., 2009).

Исследования *in vitro* по оценке воздействия Иберогаста на секрецию слизи в препаратах слизистой/подслизистой оболочки кишечника человека и клетках человеческого эпителия линии T84 продемонстрировали, что этот препарат

стимулирует секрецию слизи в кишечнике, предположительно путем прямого влияния на эпителиоциты, а также путем активации местных нейронов. Просекреторный эффект Иберогаста опосредован повышением трансмембранного транспорта хлоридов в результате вовлечения в процесс соответствующих кальцийзависимых ионных каналов и трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) — белка, участвующего в активном транспорте ионов хлора через мембрану клетки (Krueger D. et al., 2009).

Для терапии функциональных заболеваний ЖКТ немаловажное значение имеет

также противовоспалительный эффект препарата Иберогаст®. В частности, на экспериментальной модели воспалительного процесса тонкой и подвздошной кишки крыс *in vitro* продемонстрировано, что преинкубация с Иберогастом способствует уменьшению повреждений, полученных в результате последующего действия провоканта (тринитробензолсульфоновой кислоты). На фоне преинкубации с Иберогастом отмечено предотвращение ингибирования ацетилхолин-индуцированных сокращений кишечной стенки, улучшение патогистологической картины и снижение концентрации фактора некроза опухоли- $\alpha$  (Michael S. et al., 2009). Под-

**Таблица 2** Характеристики зарубежных клинических исследований препарата Иберогаст® (после 1990 г.) (по Ottillinger B. et al., 2013)

Автор, год публикации	Референтный препарат	Дизайн исследования	Продолжительность терапии/наблюдения	Заболевание (число участников)	Первичные конечные точки	Результат
Buchert D., 1994	Плацебо, комбинация фитоэкстрактов	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	2 нед — вымывание 4 нед — терапия	ФД неязвенного типа (243)	• Динамика профиля GIS • Динамика профиля боли • Вторичные — переносимость	• Показана эффективность Иберогаста по профилю GIS* и профилю боли* • Отличная и хорошая переносимость в 89% случаев
Madisch A. et al., 2001	Плацебо, комбинация фитоэкстрактов	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	1 нед — вымывание 4 нед — терапия	ФД (60)	Динамика профиля GIS	Показана эффективность Иберогаста**
Rösch W. et al., 2002	Плацебо, цизаприд, комбинация фитоэкстрактов	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	1 нед — вымывание 4 нед — терапия 6 мес — наблюдение	ФД, дискинетический тип (186)	Динамика профиля GIS	По эффективности Иберогаст эквивалентен цизаприду
von Arnim U. et al., 2007	Плацебо	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	1 нед — вымывание 8 нед — терапия 6 мес — наблюдение	ФД (308)	Динамика профиля GIS	Показана эффективность Иберогаста***
Braden B. et al., 2009	Плацебо	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	1 нед — вымывание 4 нед — терапия	ФД (103)	• Динамика профиля GIS • Вторичные — доля ответивших на лечение (responders), $t_{1/2}$ (13С-октановый тест)	Улучшение профиля GIS ( $p=0,08$ ); $\uparrow$ доля ответивших на лечение (responders) ( $p=0,03$ ); $\uparrow$ $t_{1/2}$ ( $p=0,49$ )
Madisch A. et al., 2004	Плацебо, комбинация фитоэкстрактов; моноэкстракт иберийки горькой	Мультицентровое двойное слепое рандомизированное	1 нед — вымывание 4 нед — терапия	СРК (208)	Динамика профиля абдоминальных симптомов, профиля боли	• Иберогаст®: улучшение абдоминального профиля**** и профиля боли** • Моноэкстракт иберийки горькой: отсутствие значимых различий с плацебо
Sassin I., Buchert D., 2000	—	Наблюдательное неинтервенционное	До 4 нед	ФД (2267)	Общая эффективность и переносимость (оценка врача, пациента)	Оценка врачей: очень хорошая/хорошая эффективность (84%), очень хорошая/хорошая переносимость (95%)
Klein-Galczinsky C., Sassin I., 1999	—	Наблюдательное неинтервенционное	До 4 нед	СРК (2548)	Общая эффективность и переносимость (оценка врача, пациента)	Очень хорошая/хорошая эффективность и переносимость ( $\approx 80\%$ )
Raedsch R. et al., 2007	Метоклопрамид	Ретроспективное когортное	—	ФД (961)	• Динамика профиля GIS • Вторичные — переносимость (оценка врача)	Сравнимая (с тенденцией к большей) эффективность Иберогаста*****; лучшая переносимость**
Leichtle K., 1999 (Цит. по: Юрьев К.Л., 2007)	—	Ретроспективный анализ баз данных	—	Заболевания ЖКТ (40 961 ребенок в возрасте $\leq 12$ лет)	Общая эффективность и переносимость (оценка врача)	Очень хорошая/хорошая эффективность ( $\approx 88\%$ )
Gundermann K.J. et al., 2004b (Цит. по: Ottillinger B. et al., 2013)	—	Ретроспективный анализ баз данных	—	Заболевания ЖКТ (2350 детей в возрасте $\leq 12$ лет)	Общая эффективность и переносимость (оценка врача)	Очень хорошая/хорошая эффективность ( $\approx 97\%$ ) и переносимость ( $\approx 98\%$ )
Vinson B.R., Radke M., 2011	—	Наблюдательное неинтервенционное	$\approx 1$ нед — терапия	Функциональные заболевания ЖКТ (980 детей в возрасте 3–14 лет)	• Динамика профиля GIS и абдоминального профиля • Общая эффективность и переносимость (суммарная оценка врачей и пациентов/их родителей)	Улучшение GIS и абдоминального профиля (76%); очень хорошая/хорошая эффективность (87–89%) и переносимость (95%)

\* $p=0,0001$ ; \*\* $p<0,001$ ; \*\*\* $p<0,05$ ; \*\*\*\* $p=0,001$ ; \*\*\*\*\* $p<0,01$ .

тверждены экспериментально и **антиоксидантные свойства** Иберогаста, в частности способность снижать концентрацию свободных радикалов на животной модели *in vitro*. Заслуживает внимания тот факт, что антиоксидантное действие комплекса препарата сильнее, чем любого из составляющих его экстрактов. Мало того, при исключении из комбинации любого экстракта антиоксидантная активность полученного комплекса снижается по сравнению с оригинальной комбинацией STW 5, что указывает на комплексность и аддитивность действия компонентов препарата (Schempp H. et al., 2006).

Продемонстрирована дозозависимая **антиульцероганная активность** препарата Иберогаст® на индометацин-индуцированной модели язвы желудка у крыс, реализованная посредством повышения продукции слизи, снижения гиперсекреции соляной кислоты, а также стимулирования продукции простагландина E<sub>2</sub> и ингибирования — лейкотриенов. По силе антиульцерогенного эффекта Иберогаст® в дозе 10 мл/кг массы тела был сравним с циметидином (референтный препарат) в дозе 100 мг/кг массы тела. Мощност антацидного действия Иберогаста сравнима с таковой у некоторых антацидных лекарственных средств, содержащих гидроксид алюминия, либо карбонат кальция и магния, а в отношении вторичной гиперсекреции — даже превосходит ее. Возможно, этот эффект связан со снижением уровня гастрина в плазме крови под влиянием препарата Иберогаст® (Khaulyal M. T. et al., 2001; 2006).

Помимо того, Иберогаст® **способствует снижению висцеральной гиперсенситивности** путем ослабления чувствительности к механическим и химическим стимулам в верхних отделах ЖКТ, что продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных (крысах). Предварительное введение STW 5 вызывало снижение афферентной импульсации брыжеечных нервов после стимуляции брадикинином, серотонином либо путем механического воздействия (Liu C. Y. et al., 2004; Müller M. H. et al., 2006).

### Клинические исследования эффективности и переносимости препарата Иберогаст®

На фармацевтический рынок Украины комплексный фитопрепарат Иберогаст® вышел в 2007 г., однако зарубежные специалисты его активно применяют уже в течение >50 лет. За это время накоплена значительная доказательная база в отношении его эффективности, безопасности и переносимости при различных функциональных заболеваниях ЖКТ. Согласно наиболее полному обзору клинических исследований препарата Иберогаст® при функциональных заболеваниях ЖКТ, выполненному В. Ottillinger и соавторами и опубликованному в 2013 г., >400 пациентов стали участниками рандомизированных контролируемых исследований,

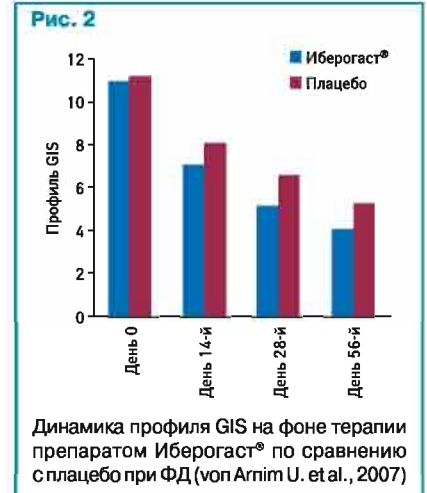
≈5800 — проспективных неинтервенционных исследований, информация о >40 000 детей изучены в ходе ретроспективных анализов баз данных. В этот обзор вошли исследования, проведенные после 1990 г., когда были приняты первые Европейские стандарты надлежащей клинической практики (GCP — Good Clinical Practice) (табл. 2).

Оценку клинической картины ФД в большинстве указанных исследований традиционно проводили с использованием шкалы гастроинтестинальных симптомов GIS (Gastrointestinal Symptom score). Эта шкала включает 10 симптомов, характерных для ФД: тошнота; позывы к рвоте; рвота; вздутие живота; спастические боли в животе; раннее насыщение; отрыжка кислым/изжога, отсутствие/снижение аппетита; ретростернальный дискомфорт; боль в эпигастрии/области желудка. При необходимости оценки тяжести СРК применяют 4 абдоминальных критерия: нерегулярность стула (констипация, диарея либо их чередование); метеоризм; ощущение переполнения; ощущение неполного опорожнения кишечника. Выраженность указанных симптомов традиционно оценивают по шкале Ликерта (Likert scale), где 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая, 4 — очень тяжелая степень выраженности, в значительной степени нарушающая качество жизни пациента.

### Рандомизированные исследования

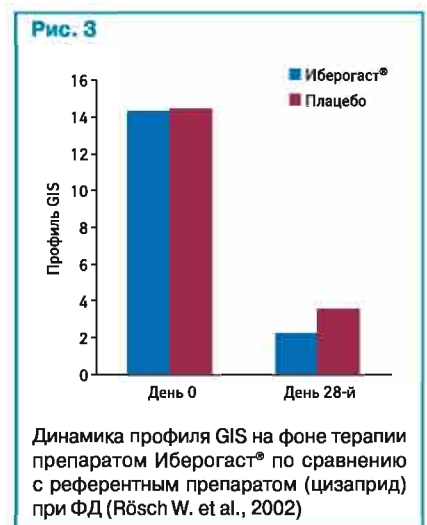
Эффективность и переносимость комплексного фитопрепарата Иберогаст® при ФД изучены в 4 сходных по дизайну плацебо-контролируемых (Buchert D., 1994; Цит. по: Rösch W. et al., 2006; Madisch A. et al., 2001; von Arnim U. et al., 2007; Braden B. et al., 2009) и 1 исследовании с референтным препаратом (цизаприд) (Rösch W. et al., 2002). U. von Arnim и соавторы (2007) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 315 (в итоге — 308) пациентов с ФД (в соответствии с Римскими критериями II). После 7-дневного периода вымывания (washout) все участники были рандомизированы на две группы: 158 человек основной группы получали Иберогаст® по 20 капель 3 раза в сутки в течение 8 нед, 157 — получали плацебо. Оценку динамики клинической картины проводили через 2; 4; 8 нед терапии. По результатам исследования в основной группе оценка по шкале GIS улучшилась на  $6,9 \pm 4,8$  балла, в то время как в группе плацебо — на  $5,9 \pm 4,3$  балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Инфицированность *Helicobacter pylori* не влияла на результат лечения. Помимо того, в среднем у пациентов, получивших курс лечения препаратом Иберогаст®, отмечали большую продолжительность безрецидивного периода по сравнению с плацебо. Показатели безопасности и переносимости (как по отзывам пациентов, так и по мнению лечащих врачей) были сравнимы в обеих группах. Не выявлено никаких значимых изменений в лабораторных показателях, равно как и серьезных побочных эффектов, которые

привели бы к необходимости отмены терапии.



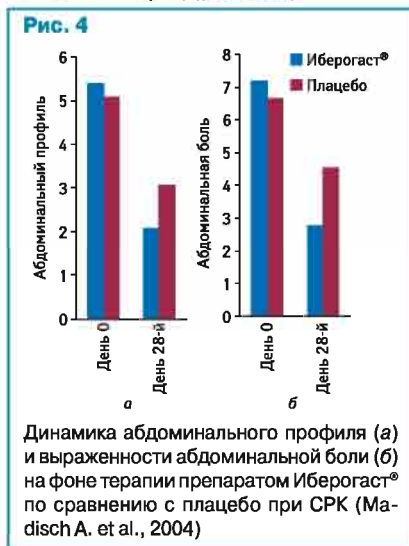
Прочие плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали в основном аналогичные результаты, свидетельствующие о достоверной клинически значимой эффективности терапии препаратом Иберогаст® при ФД, а также о его очень хорошей/хорошей переносимости (Ottillinger B. et al., 2013).

Что касается сравнительного исследования с применением цизаприда (по 20 мг 3 раза в сутки) в качестве референтного препарата, то его участниками стали пациенты с дискинетическим типом ФД ( $n = 186$ ). Вследствие того, что указанные препараты выпускают в разных лекарственных формах, для получения наиболее достоверных результатов использовали метод двойной имитации (double dummy). Продолжительность терапии составила 4 нед, периода наблюдения — 6 мес. За время лечения отмечено значимое улучшение среднего профиля GIS в обеих группах: с базового уровня 14,3–14,5 балла до 2,3 балла среди пациентов, получивших Иберогаст®, и до 3,6 балла — в группе цизаприда (рис. 3). Среди тех пациентов, которые достигли полного исчезновения клинической симптоматики за период лечения, в течение 6 мес наблюдения частота рецидивов значимо не отличалась в обеих группах.



При оценке по вторичным конечным точкам (оценка эффективности и переносимости терапии врачами и пациентами) значимых расхождений в плане эффективности обоих препаратов не выявлено. Однако в отношении переносимости отмечены расхождения: в то время как переносимость Иберогаста оценили как очень хорошую/хорошую 93% врачей и пациентов, для цизаприда этот показатель составил 81 и 91% соответственно. О развитии побочных эффектов чаще сообщали участники группы цизаприда (33 против 21% соответственно).

В одном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (n=208) также подтверждена клиническая эффективность препарата Иберогаст® при терапии СРК. В группе Иберогаста регресс клинической симптоматики по абдоминальному профилю был на 1,3 балла больше, нежели в группе плацебо (p=0,0004). Сходные результаты получены и в отношении регресса выраженности абдоминальной боли (оценка по шкале Ликерта) (рис. 4а,б).



Заслуживает внимания тот факт, что переносимость терапии была оценена исследователями как очень хорошая/хорошая в 98% случаев при лечении с применением Иберогаста и в 89% случаев — в группе плацебо; оценки пациентов были сопоставимы в обеих группах. Серьезных побочных эффектов либо изменений биохимического анализа крови не отмечено (Madisch A. et al., 2004).

### Обсервационные исследования

Два наблюдательных исследования сходного дизайна включали 2267 участников с ФД (Sassin I., Buchert D., 2000; цит. по: Rösch W. et al., 2006) и 2548 — с СРК (Klein-Galczynsky S., Sassin I., 1999; цит. по: Ottilinger B. et al., 2013). В обоих исследованиях все участники принимали Иберогаст® в течение ≤4 нед. Примечательно, что изо всех пациентов с ФД 27% прекратили лечение через 1 нед применения Иберогаста по причине отсутствия признаков болезни. Эффективность препарата оценена как очень хоро-

шая/хорошая в 84% случаев; переносимость — в 95% случаев. Суммарный профиль GIS среди больных ФД снизился вследствие терапии в среднем на 78%. У пациентов с СРК выраженность каждого из абдоминальных симптомов снизилась вследствие лечения Иберогастом на 65–80%. Примерно 80% больных и лечащих врачей оценили эффективность и переносимость препарата как очень хорошую/хорошую. В обоих исследованиях не выявлено серьезных побочных эффектов, которые привели бы к прекращению лечения.

Ретроспективное когортное исследование (n=961), целью которого являлось сравнение эффективности и переносимости Иберогаста и референтного препарата (метоклопрамид) при ФД, проведено R. Raedsch и соавторами (2007). Результаты его продемонстрировали сравнимую (с тенденцией к большей) эффективность Иберогаста при оценке по профилю GIS (p<0,01). По завершении терапии число пациентов с отсутствием клинических признаков ФД было значимо больше среди лиц, получавших Иберогаст®, по сравнению с метоклопрамидом (72 против 63% соответственно; p=0,012). Помимо того, среднее число пропущенных рабочих дней было значимо меньшим среди принимавших препарат Иберогаст® (1 день против 3 дней; p<0,001). О серьезных побочных эффектах на фоне терапии с применением Иберогаста не сообщалось, однако зафиксировано 5 случаев головокружения среди пациентов, получавших метоклопрамид. Это соответствует тому, что 90% врачей сообщили об очень хорошей/хорошей переносимости Иберогаста, и лишь 71% — метоклопрамида (p<0,001 для сравнения).

### Иберогаст® в педиатрической практике

Функциональные заболевания ЖКТ занимают ведущее место в структуре патологии органов пищеварения у детей. Так, абдоминальная боль (как одно из частых проявлений гастроэнтерологической патологии) у 90–95% детей имеет функциональную природу и лишь в 5–10% случаев связана с органическими поражениями органов пищеварения (Аръяев Н.Л., Кожевин Р.В., 2009).

Облегчение симптомов, связанных с нарушениями моторики различных отделов ЖКТ, в педиатрической практике имеет определенные ограничения. Применение некоторых прокинетиков (к примеру, метоклопрамида) у пациентов младшего возраста ограничено за счет их побочных действий, в том числе потенциальной нейротоксичности. Именно потому при функциональных расстройствах ЖКТ у детей широко применяются средства фитотерапии.

Благодаря хорошо изученному профилю безопасности и высокому качеству препарат Иберогаст® разрешен к применению у детей любого возраста, начиная с периода новорожденности.

Эффективность Иберогаста у детей в возрасте 0–12 лет продемонстрирована в масштабном ретроспективном исследо-

вании K. Leishtle (1999). Автором исследования проведен анализ отчетов 91 врача общей практики по результатам применения Иберогаста у 40 961 пациента на протяжении 1975–1997 гг. Возраст детей учитывался по четырем группам (<3 мес, 3 мес–3 года, 3–6 лет, 6–12 лет). 99,2% детей получали препарат 3 раза в сутки, 0,8% — 2 раза в сутки. В 31,5% случаев препарат Иберогаст® назначали в дозе по 10 капель 3 раза в сутки. Согласно полученным данным, 42,3% врачей оценили эффективность терапии Иберогастом у детей как очень хорошую, 45,2% — как хорошую, 11,9% — как умеренную и только 0,6% — как низкую (Юрьев К.Л., 2007).

Еще одно крупное ретроспективное исследование сходного дизайна, посвященное изучению эффективности и переносимости препарата Иберогаст® при ФД у 1042 пациентов детского возраста (от 1 мес до 12 лет), проведено К.-Й. Гундерманном и соавторами (2004). Продолжительность лечения в среднем составила 11±7 дней, а в некоторых случаях достигала 98 дней. По отчетам лечащих врачей, эффективность Иберогаста была оценена как очень хорошая в 63,92% случаев, хорошая — в 32,92%, умеренная — в 2,3%, плохая — в 0,86%.

Это исследование также дало возможность проанализировать переносимость Иберогаста. Согласно оценкам лечащих врачей, 74,57% детей переносили терапию очень хорошо, 23,42% — хорошо, 1,25% — удовлетворительно, 0,77% — плохо. Что касается побочных эффектов, то они были зарегистрированы только в 2 случаях: у одного пациента речь шла о прибавлении массы тела, еще у одного — о возросшем аппетите (в обоих случаях это дети из возрастной группы 6–12 лет). Досрочное прекращение лечения было зафиксировано в 14 (1,34%) случаях, при этом в 2 случаях — по причине выздоровления.

Таким образом, эффективность и переносимость Иберогаста описывалась врачами как очень хорошая и хорошая в 96,84 и 97,99% случаев соответственно.

Такие выводы нашли подтверждение и в результатах недавнего ретроспективного исследования B.R. Vinson и M. Radke (2011). Участниками исследования стали 980 детей в возрасте 3–14 лет, получавших препарат Иберогаст® в соответствующей возрасту дозе. Пациенты страдали различными формами функциональных расстройств ЖКТ: у 43% был диагностирован СРК, у 26% — ФД (согласно Римским критериям III). Средняя продолжительность периода наблюдения составила 7 дней. Для анализа клинической эффективности руководствовались оценкой по шкале GIS, дополненной 4 симптомами абдоминального профиля. В среднем за время наблюдения тяжесть заболевания снизилась на 76%, при этом пациенты с более коротким анамнезом заболевания имели более благоприятную оценку по GIS в конце терапии (p<0,0001). При суммарном оценивании эффективности лечения врачами и пациентами (или их родителями) в 87–89% случаев эффект был очень хоро-

шим или хорошим. Применение Иберогаста переносили очень хорошо или хорошо 95% детей. Серьезных побочных эффектов, связанных с приемом препарата, не выявлено (Ottillinger B. et al., 2013).

### Клинические исследования отечественных ученых

После регистрации фитопрепарата Иберогаст® в Украине в 2007 г. он стал предметом активного изучения со стороны отечественных специалистов благодаря многоцелевой направленности действия и хорошему профилю безопасности.

Н.Л. Аряев, Р.В. Кожевин (2009) провели проспективное рандомизированное контролируемое исследование эффективности и переносимости препарата Иберогаст® среди 60 детей с верифицированным согласно Римским критериям III диагнозом ФД. Возраст больных находился в пределах от 5 до 16 лет (в среднем — 10,7±2,9 года). Пациенты были рандомизированы на две равные по численности группы: члены основной группы получали в качестве монотерапии препарат Иберогаст® в возрастной дозе 3 раза в сутки перед едой, члены группы сравнения — комбинации препаратов с доказанной эффективностью в зависимости от типа ФД (антациды, блокаторы протонной помпы, прокинетики, спазмолитики).

На фоне монотерапии Иберогастом в основной группе выявлено статистически значимое снижение тяжести заболевания по каждому из критериев шкалы GIS ( $p < 0,001$ ). Уменьшение суммарной оценки по этой шкале за время наблюдения составило в основной группе в среднем 63,9% (через 2 нед лечения — 54,3%, в конце лечения — 93,4%). Значимых различий между основной группой и группой сравнения в отношении редукции клинической симптоматики не выявлено, что подтверждает достаточную эффективность монотерапии Иберогастом. Субъективную оценку «эффективно» в отношении препарата Иберогаст® поставили 93,3% пациентов и их родителей. Побочного действия препарата в виде аллергических реакций, случаев индивидуальной непереносимости не зафиксировано. Иберогаст® хорошо переносился детьми, отказов от приема препарата не было. При этом авторы исследования отмечают, что применение фитопрепарата Иберогаст® как средства монотерапии при ФД за счет его широкого спектра действия способствует формированию более высокой приверженности лечению, чем применяемые на сегодняшний день стандартные комбинации лекарственных средств.

Н.В. Харченко и соавторы (2009) изучали влияние Иберогаста на моторику желчного пузыря у 35 пациентов (возраст 18–39 лет), страдающих ФД с дисфункцией желчного пузыря. Через 3 нед приема препарата отмечена положительная динамика клинической картины заболевания, которая проявлялась в снижении частоты изжоги, уменьшении выраженности боли/тяжести в правом подреберье и эпигастрии, метеоризма, запоров и др. При исследова-

нии моторики желчного пузыря методом дуоденального зондирования установлено, что применение Иберогаста способствует ускорению появления пузырной желчи в двенадцатиперстной кишке и увеличению ее объема в ответ на введение раздражителя ( $p < 0,05$ ). При микроскопическом исследовании желчи отмечена нормализация содержания в ней клеточных элементов, снижение уровня билирубината кальция, кристаллов холестерина. По мнению Н.В. Харченко, благодаря мультицелевой направленности механизмов действия Иберогаста его можно рекомендовать в качестве монотерапии при ФД с дисфункцией желчного пузыря.

В 2009 г. опубликованы результаты исследования А.П. Волосовца и соавторов с участием 30 детей в возрасте 5–15 лет, страдающих ФД. Все пациенты получали Иберогаст® в возрастной дозе в течение  $\leq 3$  нед. На 14-й день приема препарата у всех участников отменяли полное исчезновение таких симптомов, как тошнота, позывы на рвоту, рвота, а также значительное уменьшение выраженности боли в эпигастриальной области и спастической боли, вздутия живота, изжоги, отрыжки, ощущения раннего насыщения после приема пищи, ретростернального дискомфорта. На 21-й день приема препарата Иберогаст® у всех 30 пациентов зафиксировано полное отсутствие болевого синдрома и таких диспептических симптомов, как тошнота, позывы на рвоту, рвота, вздутие живота и ретростернальный дискомфорт. Суммарный профиль GIS снизился с  $14,55 \pm 1,2$  до  $3,45 \pm 0,56$  на 14-й день терапии и до  $0,5 \pm 0,11$  — на 21-й день. При этом побочных эффектов за все время лечения не отмечено.

Эти данные подтверждают и результаты исследования Л.И. Вакуленко и соавторов (2010) ( $n=30$ ; возраст детей — 6–18 лет). На фоне монотерапии препаратом Иберогаст® на 7-й день лечения у пациентов с ФД были полностью купированы следующие гастроинтестинальные симптомы: рвота, позывы к рвоте, ретростернальный дискомфорт; достоверно снизилась частота и выраженность таких симптомов, как боль в эпигастриальной области (50,0%), тошнота (36,7%), ощущение переполнения (46,7%), абдоминальная боль (33,3%), ощущение раннего насыщения (76,7%), изжога (30,0%), снижение аппетита (73,3%). К 14-му дню терапии у всех пациентов дополнительно отмечали полное отсутствие тошноты, изжоги и отрыжки с существенным снижением частоты и выраженности остальных симптомов: болевого абдоминального (6,7%), ощущения переполнения (10,0%), ощущения раннего насыщения (13,3%). Эффективность препарата 73,3% пациентов оценили как очень хорошую, 23,3% — как хорошую. Переносимость препарата у 93,3% детей была оценена как очень хорошая, у 6,7% — как хорошая.

Ю.В. Белоусов и соавторы (2011) изучали эффективность и переносимость препарата Иберогаст® у детей с нарушениями моторно-эвакуаторной функции желудка. Под наблюдением находились 30 детей

в возрасте от 5 до 17 лет, из них 18 — с ФД, прочие — с органическими заболеваниями ЖКТ (диагноз подтвержден с использованием фиброгастродуоденоскопии), сопровождавшимися вышеуказанными нарушениями. По результатам электрогастрографии замедленный тип моторики желудка выявлен у 28 (93%) детей. Всем детям проводилась комплексная терапия (по показаниям — антихеликобактерная, антисекреторная, седативная), не включая препарат, влияющих на биоэлектрическую активность желудка. С целью улучшения моторики желудка назначали препарат Иберогаст® в возрастной дозе. На фоне проводимой терапии через 3 нед у 20 (67%) детей показатели моторики желудка нормализовались, положительная динамика выявлена у 7 (24%) пациентов. Положительной динамикой показателей двигательной активности желудка на фоне применения Иберогаста соответствовало заметное улучшение клинической картины заболевания. Авторы исследования также отметили хорошую переносимость препарата.

Аналогичные результаты получены также и в исследовании Н.В. Чернеги (2012) с участием 40 детей с ФД в возрасте 3–14 лет. В качестве базисной терапии всем пациентам назначали диету (стол № 5) и препарат Иберогаст® в возрастной дозе 3 раза в сутки перед приемом пищи в течение 28 дней. По результатам исследования отмечено, что обратная динамика развития болевого синдрома (который до начала лечения беспокоил 100% участников) была более быстрой у пациентов младшей возрастной группы. Так, у детей в возрасте 3–5 лет боль исчезла уже на 7-е сутки лечения, тогда как у участников в возрасте старше 6 лет болевой синдром купировался на 14-е сутки; при этом самочувствие улучшилось у 100% больных. Изжога, отрыжка в процессе лечения уменьшились уже на 7-е сутки терапии, к концу курса лечения они исчезли у всех больных, равно как и беспокоившее до лечения всех детей снижение аппетита. Автор исследования делает акцент еще и на том, что у всех детей, включенных в исследование, после проведения терапии препаратом Иберогаст® улучшились сон и настроение. В процессе лечения сообщений о побочных эффектах не поступало, переносимость препарата была оценена как хорошая.

Данные, полученные О.Г. Шадриним и соавторами (2012), подтверждают эти выводы и для пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и СРК. Участниками контролируемого исследования стали 58 детей с ГЭРБ + СРК в возрасте 6–18 лет (в среднем —  $13 \pm 2$  года). Все дети получали диету, позиционную терапию, антациды (3–4 нед), пробиотики (4 нед). 32 ребенка из основной группы дополнительно принимали Иберогаст в течение 4 нед.

При анализе эффективности терапии учитывали динамику диспептических симптомов (отрыжка, изжога, тошнота, метеоризм), абдоминальной боли, изменение консистенции стула. Выраженность симптомов оценивали по 4-бальной шкале.

Применение препарата Иберогаст® позволило быстрее купировать проявления функциональных расстройств ЖКТ (боль в брюшной полости, изменение консистенции стула, тошнота, изжога, отрыжка, метеоризм) по сравнению со стандартной терапией ( $p < 0,05$ ). Болевой синдром на фоне лечения исчез у 65,6% детей к 7-му дню, у 87,5% — к 14-мудню, консистенция стула нормализовалась у 77,9% к 7-му дню, у 96,9% — к 14-мудню, с достижением полной ремиссии к 28-му дню от начала лечения.

Электроманометрия пищевода показала достоверное повышение максимального давления в зоне нижнего пищеводного сфинктера ( $p < 0,01$ ) и длины зоны максимального давления ( $p < 0,02$ ) только у пациентов, принимавших Иберогаст®, что подтверждает более высокую эффективность комплексной терапии с включением препарата Иберогаст® по сравнению с традиционным лечением. Препарат хорошо переносился детьми, побочных явлений не выявлено.

В 2012 г. опубликованы результаты открытого рандомизированного проспективного исследования, проведенного Г.Д. Фадеевко. Участие в нем приняли 50 больных СПК (возраст — 18–45 лет; длительность заболевания 1–3 года), методом случайно выборки распределенных на две параллельные группы по 25 человек (основную и группу сравнения). Членам основной группы назначали Иберогаст® по 20 капель 3 раза в сутки в качестве средства базовой терапии в течение 16 дней. Помимо того, все пациенты получали стандартную терапию СПК (спазмолитики, антидепрессанты, слабительные/антидиарейные средства, агонисты/антагонисты рецепторов серотонина).

В результате проведенного лечения улучшение клинической симптоматики зафиксировано практически у всех пациентов, однако отмечено, что больные, дополнительно принимавшие Иберогаст®, демонстрировали лучший ответ на терапию. У пациентов основной группы выявлено купирование абдоминального болевого и диспептического синдромов в более ранние сроки: к примеру, нормализацию стула регистрировали у них на 7-е сутки терапии, в то время как у представителем группы сравнения — на 14-е сутки ( $p < 0,05$ ). Также пациенты, получавшие Иберогаст®, отмечали быстрое исчезновение проявлений метеоризма (в среднем за  $3,2 \pm 0,2$  дня), тогда как в группе сравнения для этого потребовалось  $5,8 \pm 0,1$  дня. Помимо того, применение Иберогаста значительно улучшало качество жизни пациентов ( $p < 0,001$ ), тогда как стандартная терапия в течение 16 дней способствовала только появлению тенденции к улучшению этого показателя ( $p = 0,05$ ). Данный факт может служить косвенным доказательством благоприятного влияния этого препарата на состояние больных СПК.

При исследовании профиля переносимости Иберогаста 88% больных оценили его как отличный, 12% — как хороший. Серьезных побочных эффектов и случаев отказа от терапии не зафиксировано.

## Метаанализы и систематические обзоры препарата Иберогаст®

Известно, что результаты отдельных испытаний могут варьировать в отношении статистической значимости и терапевтического эффекта исследуемого препарата по сравнению с контролем. Систематические обзоры и метаанализы объединенных результатов рандомизированных клинических испытаний позволяют получить сведения о суммарном эффекте терапевтического вмешательства (при условии сопоставимости методологических подходов отдельных исследований) и предоставляют дополнительную доказательную информацию в отношении эффективности, переносимости и безопасности изучаемого лекарственного средства (Юрьев К.Л., 2007).

Эффективность и переносимость препарата Иберогаст® при ФД проанализированы К.Ж. Gundermann и соавторами (2004а). В этот метаанализ были включены 4 рандомизированных двойных слепых контролируемых клинических исследования, сопоставимых по продолжительности терапии (4 нед после периода вымывания), дозе препарата (20 капель 3 раза в сутки), целям и методам исследования. Общее число пациентов, принимавших Иберогаст®, составило 196, плацебо — 131, референтный препарат цизаприд — 61. Во всех случаях оценка состояния пациентов проводилась с использованием шкалы GIS. В соответствии с результатами метаанализа, Иберогаст® продемонстрировал значимую терапевтическую эффективность ( $p < 0,0001$ ) и хорошую переносимость.

В 2004 г. также были опубликованы результаты метаанализа J. Melzer и соавторов, ориентированного на общую оценку эффективности и безопасности применения фитопрепарата STW 5 (Иберогаст®) при лечении у пациентов с ФД. В метаанализ вошли данные, полученные в ходе трех плацебо-контролируемых клинических исследований, а также одного сравнительного рандомизированного исследования, посвященного изучению безопасности препарата Иберогаст® (основная группа ( $n = 199$ ), группа сравнения ( $n = 198$ )).

По результатам метаанализа трех плацебо-контролируемых клинических исследований, Иберогаст® ( $n = 138$ ) продемонстрировал значимо большую эффективность в отношении уменьшения тяжести основных клинических симптомов ФД по сравнению с плацебо ( $n = 135$ ) (отношение шансов (ОШ)  $0,22$ ; 95% доверительный интервал (ДИ)  $0,11–0,47$ ;  $p = 0,001$ ). После проведенной терапии 83 (из 138) участника группы Иберогаста отметили, что симптомы ФД у них отсутствуют или слабо выражены, в то время как в группе плацебо число таких пациентов составило лишь 33 (из 135). О тяжелой/очень тяжелой ФД сообщили по завершении курса лечения 26% больных группы плацебо и всего 7% — из группы пациентов, применявших Иберогаст®.

Дизайн еще одного рандомизированного контролируемого клинического ис-

следования подразумевал сравнение фитопрепарата Иберогаст® ( $n = 163$ ) с референтным холиномиметиком цизапридом ( $n = 63$ ). Данные, полученные в этом исследовании, продемонстрировали отсутствие значимых отличий между Иберогастом и референтным препаратом в плане эффективности влияния терапии на основные клинические симптомы ФД. Клиническая картина ФД за время лечения в обеих группах сменилась с «преимущественно тяжелой/очень тяжелой ФД» на «преимущественно отсутствует/легкая ФД». При этом в группе Иберогаста отмечали более выраженный эффект в плане улучшения аппетита у пациентов ( $p < 0,01$ ). Помимо того, выявлена тенденция к лучшей переносимости препарата Иберогаст® по сравнению с цизапридом ( $p < 0,1$ ). Никаких серьезных побочных эффектов в процессе терапии препаратом Иберогаст® не отмечено. На основании этого авторы метаанализа пришли к выводу о том, что Иберогаст® является действенным средством фитотерапии для пациентов с ФД.

Помимо того, Иберогаст® был рассмотрен рецензентами Кокрановского сотрудничества при составлении систематического обзора, посвященного применению фитотерапии при СПК (Liu J.P. et al., 2006). Авторы обзора включили в него результаты 75 клинических исследований с общим числом участников 7957 человек, получавших различные растительные препараты, в том числе STW 5 (Иберогаст®) как в качестве монотерапии, так и в составе комплексного лечения. При этом Иберогаст® продемонстрировал значимую эффективность в отношении улучшения общей клинической картины СПК (по оценке гастроэнтеролога) на 68% (отношение рисков (ОР)  $1,68$ ; 99% ДИ  $1,00–2,84$ ) по сравнению с плацебо. При оценке тяжести СПК по шкале BSS (Bowel Symptom Scale) эффект препарата Иберогаст® выражается в снижении общей оценки в среднем на 17,90 балла (99% ДИ от  $-28,56$  до  $-7,24$ ). На основании полученных данных рецензенты пришли к заключению о том, что некоторые растительные препараты (в том числе Иберогаст®) способны улучшить состояние здоровья больных с СПК. Результаты этого систематического обзора были пересмотрены в 2011 г. и опубликованы с неизменными выводами.

Интерес к изучению широких терапевтических возможностей препарата Иберогаст® не угасает и в настоящее время, что подтверждает публикация новейших исследований, посвященных потенциалу этого комплекса фитоэкстрактов при органических заболеваниях ЖКТ: рефлюкс-эзофагите (Abdel-Aziz H et al., 2010), язвенном колите (Michael S. et al., 2012) и др.

Таким образом, комбинированный фитопрепарат Иберогаст®, разработанный в соответствии с концепцией многоцелевой терапии, обладает обширной доказательной базой, подтверждающей его клиническую эффективность при различных функциональных заболеваниях ЖКТ как у взрослых, так и у детей. В то время как Иберогаст® сопоставим по эффектив-

ности с эталонными прокинети́ками (цизаприд, метоклопрамид), он обладает значительно лучшей переносимостью и потому активно применяется зарубежными и отечественными специалистами при таких патологиях, как ФД и СРК, во всех возрастных группах.

### Список использованной литературы

- Аряев Н.Л., Кожвин Р.В.** (2009) Эффективность фитопрепарата Иберогаст в лечении функциональной диспепсии у детей. *Соврем. педиатрия*, 5(27): 151–155.
- Белоусов Ю.В., Ганзий Е.Б., Волошин К.В.** (2011) Нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка у детей и их коррекция препаратом Иберогаст. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 2(20): 18–19.
- Вакуленко Л.И., Зиньковская Н.В., Олейник Т.Н., Зализняк Т.А.** (2010) Многоцелевая терапия функциональной диспепсии у детей и подростков. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 2: 38–39.
- Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Мягкая Н.Н., Карулина Ю.В.** (2009) Возможность лекарственной терапии при функциональной диспепсии у детей. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 24(1): 34–35.
- Гундерманн К.-И., Винсон Б., Хэнике С.** (2008) Функциональная диспепсия у детей: ретроспективное исследование с фитопрепаратом. *Соврем. педиатрия*, 2(13): 166–169.
- Фадеенко Г.Д.** (2012) Эффективность фитопрепарата Иберогаст в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 2(279): 50–51.
- Харченко Н.В., Анохина Г.А., Опанасюк Н.Д., Кисла О.М.** (2009) Влияние Иберогасту на функциональный стан жовчного міхура у хворих на функціональну диспепсію в поєднанні з дисфункцією жовчного міхура. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 12(1): 50–51.
- Чернега Н.В.** (2012) Лечебная тактика при функциональной диспепсии у детей. *Медицина газета «Здоров'я України XXI сторіччя»*, 3(11): 39–42.
- Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарыньчева Т.А.** (2012) Опыт применения Иберогаста у детей с синдромной патологией желудочно-кишечного тракта. *Соврем. педиатрия* 6(46): 161–165.
- Щербинина М.Б.** (2012) Иберогаст®: клиническая эффективность в лечении функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Практикующий лікар*, 2: 19–22.
- Юрєв К.Л.** (2007) Иберогаст: доказательная фитотерапия при функциональных желудочно-кишечных расстройствах. *Укр. мед. часопис*, 5(61): 43–61 ([http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/61/pdf/65\\_rus.pdf](http://www.umj.com.ua/wp-content/uploads/archive/61/pdf/65_rus.pdf)).
- Abdel-Aziz H., Zaki H.F., Neuhuber W. et al.** (2010) Effect of an herbal preparation, STW 5, in an acute model of reflux oesophagitis in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 113(2): 134–142.
- Ammon H.P., Kelber O., Okpanyi S.N.** (2006) Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 67–74.
- Braden B., Caspary W., Börner N. et al.** (2009) Clinical effects of STW 5 (Iberogast) are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21(6): 632–638.
- Buchert D.** (1994) Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast bei Patienten mit gesicherter Non Ulcus Dyspepsie. *Z. Phytotherapie*, 15(1): 45–46.
- Drossman D.A.** (2006) The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 130(5): 1377–1390.
- Enck P., Vinson B., Malfertheiner P. et al.** (2009) The placebo response in functional dyspepsia — reanalysis of trial data. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21(4): 370–377.
- Gundermann K.J., Godehardt E., Ulbrich M.** (2004a) The efficacy of a combination herbal medicine in the treatment of functional dyspepsia. *Meta-analysis of randomized double-blind studies on the basis of a valid gastrointestinal symptom profile. MMW Fortschr. Med.*, 146(Suppl. 2): 71–76.
- Gundermann K.J., Vinson B., Hänicke S.** (2004b) Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern — eine retrospektive Studie mit einem Phytopharmakon. *Päd.*, 10: 1–6.
- Khayyal M.T., el-Ghazaly M.A., Kenawy S.A. et al.** (2001) Antilucerogenic effect of some gastro-intestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*, 51(7): 545–553.
- Khayyal M.T., Seif-El-Nasr M., El-Ghazaly M.A. et al.** (2006) Mechanisms involved in the gastro-protective effect of STW 5 (Iberogast) and its components against ulcers and rebound acidity. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 56–66.
- Klein-Galczynsky C., Sassini I.** (1999) Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® in der Therapie des Colon irritabile. *Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend*, 125: Abstract P25.
- Krueger D., Gruber L., Buhner S. et al.** (2009) The multi-herbal drug STW 5 (Iberogast) has prosecretory action in the human intestine. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21(11): 1203–1210.
- Leichtle K.** (1999) Erfahrungsberichte zur Anwendung von Iberogast® bei Kindern. *Forschungsbericht, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH.*
- Liu C.Y., Muller M.H., Glatzle J. et al.** (2004) The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.*, 16(6): 759–764.
- Liu J.P., Yang M., Liu Y.X. et al.** (2006) Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD004116.
- Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J.** (2004) Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 19(3): 271–279.
- Madisch A., Melderis H., Mayr G. et al.** (2001) A plant extract and its modified preparation in functional dyspepsia. Results of a double-blind placebo controlled comparative study. *Z. Gastroenterol.*, 39(7): 511–517.
- Melzer J., Rösch W., Reichling J. et al.** (2004) Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 20(11–12): 1279–1287.
- Michael S., Abdel-Aziz H., Weiser D. et al.** (2012) Adenosine A2A receptor contributes to the anti-inflammatory effect of the fixed herbal combination STW 5 (Iberogast®) in rat small intestinal preparations. *Nahrung Schmiedeberts Arch. Pharmacol.*, 385(4): 411–421.
- Michael S., Kelber O., Hauschildt S. et al.** (2009) Inhibition of inflammation-induced alterations in rat small intestine by the herbal preparations STW 5 and STW 6. *Phytomedicine*, 16(2–3): 161–171.
- Müller M.H., Liu C.Y., Glatzle J. et al.** (2006) STW 5 (Iberogast) reduces afferent sensitivity in the rat small intestine. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 100–106.
- Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.D.** (2013) STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med. Wochenschr.*, 163(3–4): 65–72.
- Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A. et al.** (2007) Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am. J. Gastroenterol.*, 102(6): 1276–1283.
- Raedsch R., Hanisch J., Bock P. et al.** (2007) Assessment of the efficacy and safety of the phytopharmakon STW 5 versus metoclopramide in functional dyspepsia — a retrospective cohort study. *Z. Gastroenterol.*, 45(10): 1041–1048.
- Rahimi R., Abdollahi M.** (2012) Herbal medicines for the management of irritable bowel syndrome: a comprehensive review. *World J. Gastroenterol.*, 18(7): 589–600.
- Rösch W., Liebrechts T., Gundermann K.J. et al.** (2006) Phytotherapy for functional dyspepsia: a review of the clinical evidence for the herbal preparation STW 5. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 114–121.
- Rösch W., Vinson B., Sassini I.** (2002) A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z. Gastroenterol.*, 40(6): 401–408.
- Sassini I., Buchert D.** (2000) Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 7(Suppl. II): 91–92 (69P).
- Schemann M., Michel K., Zeller F. et al.** (2006) Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 90–99.
- Schempp H., Weiser D., Kelber O., Elstner E.F.** (2006) Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 36–44.
- Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N. et al.** (2006) Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT<sub>2</sub>, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*, 13(Suppl. 5): 51–55.
- Vinson B.R., Radke M.** (2011) The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3–14 years — a prospective non interventional study. *Digestive disease week, Chicago, IL, USA. 8 May 2011 (Abstract #523).*
- von Armin U., Peitz U., Vinson B. et al.** (2007) STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am. J. Gastroenterol.*, 102(6): 1268–1275.
- Wadlie W., Abdel-Aziz H., Zaki H.F. et al.** (2012) STW 5 is effective in dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Int. J. Colorectal Dis.*, 27(11): 1445–1453.

### Багатоцільова фітотерапія при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту

А.К. Жигунова

**Резюме.** Розглянуто можливості багатоцільової фітотерапії при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту відповідно до мультифакторіальності їхньої патофізіології та різноманітності клінічних проявів. Наведено доказову базу ефективності та переносимості препарату Іберогаст®.

**Ключові слова:** функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника, фітотерапія, Іберогаст®.

### Multipurpose phytotherapy of functional gastrointestinal disorders

A.K. Zhigunova

**Summary.** The possibilities of a multi-purpose phytotherapy of functional gastrointestinal disorders are reviewed in accordance with their multifactorial pathophysiology and variety of clinical manifestations. Evidence base of efficacy and tolerability of Iberogast® is presented.

**Key words:** functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, herbal medicine, Iberogast®.