

# ИБЕРОГАСТ: ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ФИТОТЕРАПИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЖЕЛУДОЧНО- КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

К.Л. Юрьев

Редакция «Украинского медицинского  
журнала»

**Резюме.** В обзорной статье приведена подробная характеристика клинико-фармакологических свойств немецкого комбинированного фитотерапевтического препарата Иберогаст, показанного при лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Представлены доказательные данные — результаты рандомизированных клинических испытаний, метаанализов, систематических обзоров и обсервационных исследований — об эффективности и безопасности применения препарата у пациентов с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника.

**Ключевые слова:** Иберогаст, фитотерапия, многоцелевая терапия, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника, клинические испытания, обсервационные исследования, эффективность, переносимость, безопасность.

## ВВЕДЕНИЕ

В этом году немецкая фитониринговая компания «Бионорика АГ» (phytoneering; от phyton — растение и engineering — инженерия, разработка, технология; <http://www.bionorica.de>) зарегистрировала в Украине новый фитотерапевтический препарат Иберогаст. Это комбинированный растительный препарат из спиртовых экстрактов на основе вытяжки одного свежего растения (иберийка горькая) и восьми высушенных лекарственных растений (корень дягиля, цветки ромашки, плоды тмина, плоды расторопши, листья мелиссы, листья мяты перечной, трава чистотела, корни солодки). Сразу же следует отметить, что новым препарат является для Украины, в Германии же он успешно применяется на протяжении более 40 лет при лечении функциональной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

От многих других лекарственных средств растительного происхождения Иберогаст выгодно отличается внушительное «доказательное досье» — то есть научные данные в отношении эффективности и безопасности препарата, полученные в ходе исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями доказательной медицины и принципами надлежащей клинической практики. К слову, это справедливо и в отношении других препаратов компании «Бионорика АГ», которая одной из первых начала проведение клинических испытаний растительных лекарственных средств, способствуя таким образом становлению фитотерапии как науки<sup>1</sup> (в истории развития компании это событие датировано 1979 годом). Знакомство с этим «доказательным досье» дало и нам право вынести в заголовок статьи термин «доказательная фитотерапия», предложенный R. Saller и соавторами (2002) в наиболее полном систематическом обзоре<sup>2</sup>, посвященном Иберогасту.

<sup>1</sup>О фитониринговой компании «Бионорика АГ» и ее препаратах см. «Укр. мед. часопис», 1999, 6(14): 92–97 ([http://www.umj.com.ua/archiv/14/s\\_14\\_6\\_99\\_804.asp](http://www.umj.com.ua/archiv/14/s_14_6_99_804.asp)) — МАСТОДИНОН Н; 2001, 2(22): 38–39 ([http://www.umj.com.ua/pdf/22/umj\\_22\\_111a.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/22/umj_22_111a.pdf)) — ГЕЛАРИУМ ГИПЕРИКУМ; 6(26): 82–87 ([http://www.umj.com.ua/pdf/26/umj\\_26\\_1253.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/26/umj_26_1253.pdf)) — СИНУПРЕТ; 2002, 4(30): 74–80 ([http://www.umj.com.ua/pdf/30/umj\\_30\\_1355.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/30/umj_30_1355.pdf)) — КЛИМАДИНОН; 2003, 2(34): 97–106 ([http://www.umj.com.ua/pdf/34/umj\\_34\\_1458.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/34/umj_34_1458.pdf)) — КАНЕФРОН Н; 2004, 1(39): 33–38 ([http://www.umj.com.ua/pdf/39/umj\\_39\\_04.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/39/umj_39_04.pdf)) — БРОНХИПРЕТ; 6(44): 15–21 (<http://www.umj.com.ua/pdf/44/1693.pdf>) — ТОНЗИПРЕТ; 2005, 4(48): 113–131 (<http://www.umj.com.ua/pdf/48/1789.pdf>) — АССАЛИКС.

<sup>2</sup>Систематический обзор — Systematic review (systematic overview) — обзор, в котором четко сформулирован вопрос, для составления использованы подробные и систематические методы поиска, отбора и критической оценки исследований, относящихся к теме обзора, а также сбора и анализа данных исследований, включенных в обзор. Анализ и обобщение результатов, включенных в обзор исследований, проводят с применением статистических методов (метаанализа) и без них (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Предоставить общую характеристику клинико-фармакологических свойств Иберогаста и сведения доказательной медицины в отношении его эффективности и безопасности при лечении пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ является целью этой обзорной работы.

### **ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ ЖКТ. ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. РОЛЬ ФИТОТЕРАПИИ**

Внимание к проблеме функциональных желудочно-кишечных расстройств (заболеваний) в последние годы значительно возросло (Lin Chang, 2006). Это обусловлено как значительной их распространенностью и существенным негативным влиянием на качество жизни пациентов, так и тяжелым для общества бременем экономических расходов — как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение при этой патологии, так и по непрямым, включающим компенсацию временной нетрудоспособности.

Международный консенсус по функциональным нарушениям органов пищеварительного тракта 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).

Согласно Римскому консенсусу, функциональные гастроинтестинальные расстройства рассматриваются в качестве комплекса постоянных или периодически возникающих клинических симптомов, считающихся характерными для заболеваний ЖКТ, при отсутствии у больных структурных или биохимических нарушений (Васильев Ю.В., 2004).

#### **Функциональная диспепсия**

Ключевое место среди функциональных гастродуоденальных расстройств занимает функциональная, или неязвенная диспепсия (**functional (non-ulcer) dyspepsia**) (ФД). Под диспепсией (в буквальном смысле — нарушение пищеварения) обычно понимают боль или дискомфорт в верхней части живота, преимущественно по срединной линии. В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) диспепсия соответствует рубрике K30. Очередной Римский консенсус III уточнил и частично изменил понимание ФД. Общее определение ФД, приемлемое для использования врачом в практической работе, не претерпело принципиальных изменений в сравнении с принципами дефиниции предыдущего консенсуса и формулируется следующим образом: симптомы, относящиеся к гастродуоденальной области, при отсутствии каких-либо органических, системных или метаболических заболеваний, которые могли бы объяснить эти проявления (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007).

Распространенность ФД в мире составляет 7–45% (Buzas G.M., 2007).

В настоящее время ФД считают гетерогенным (полиэтиологическим) расстройством. В ее возникновение основное значение придают генетической предрасположенности, психосоциальным факторам, нарушениям моторно-эвакуаторной и секреторной функции, висцеральной гиперсенситивности, воспалению, хеликобактерной инфекции (Allescher H.D.,

2006; Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007). Задержка эвакуации содержимого желудка часто сопровождается ранним насыщением, тошнотой, рвотой и чувством переполнения. Нарушенная желудочная accommodation ассоциирована с ранним насыщением, чувством переполнения и потерей массы тела. Висцеральная гиперсенситивность связана с болью, отрыжкой, а в отдельных случаях — с уменьшением массы тела (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007).

Согласно Римскому консенсусу III, основные диагностические критерии ФД (B1) включают один или несколько симптомов диспепсии [раннее насыщение (1), боль в эпигастральной области (2), чувство жжения в эпигастральной области (3)], которые отмечают в течение по меньшей мере 3 последних месяцев (с предшествующей длительностью симптомов не менее 6 мес). Необходимым условием диагностики ФД является отсутствие данных об органической патологии (включая результаты эндоскопии), которая могла бы объяснить возникновение симптомов (Lin Chang, 2006; Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007).

Римский консенсус III разделил ФД на два новых варианта: **постпрандиальный дистресс-синдром (postprandial distress syndrome/PDS)** и **синдром эпигастральной боли (epigastric pain syndrome/EPS)** (Lin Chang, 2006; Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007). Диагностические критерии PDS созвучны таковым при установлении дисмоторного (дискинетического) варианта ФД по Римскому консенсусу II. В свою очередь EPS, введенный экспертами в новую редакцию Консенсуса, соответствует в определенной степени язвенноподобному (язвенному) варианту ФД по предыдущей версии согласительного документа (Пиманов С.И., Макаренко Е.В., 2007).

Лечение ФД включает рекомендации относительно режима питания, исключение факторов риска, психотерапию, а также фармакотерапию. Однако, как метко отметили С.И. Пиманов и Е.В. Макаренко (2007), знакомство с лечением при этой патологии приводит к некоторому разочарованию.

#### **Синдром раздраженного кишечника (СРК)**

СРК (**irritable bowel syndrome**) служит своеобразным «эталоном» для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения. СРК определяется как функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе или дискомфорт связаны с дефекацией или изменением стула и характерным нарушением дефекации (Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007).

Во всем мире приблизительно 10–20% взрослых и подростков имеют соответствующие симптомы СРК; по данным большинства исследований, у женщин их отмечают приблизительно в 2 раза чаще, чем у мужчин; средний возраст пациентов составляет 24–41 год (Longstreth G.F. et al., 2006, 2007; Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007).

Этиопатогенез синдрома сложен и до конца не изучен. Различные аспекты, касающиеся его сущности, уже много лет изучают гастроэнтерологи, физиологи, социологи, экспериментаторы-психологи, нейробиологи. В настоящее время СРК рассматривается как результат взаимодействия важных биологических

и психосоциальных факторов. В зависимости от особенностей человека в этиопатогенез СРК в различной степени вовлечены измененная моторика кишечника, висцеральная гипералгезия, расстройство взаимодействия в системе «головной мозг — кишечник», то есть патологическая центральная обработка сенсорной информации, вегетативные и гормональные сдвиги, генетические факторы и факторы окружающей среды, последствия инфекции и психосоциальные расстройства (Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007).

Согласно Римским критериям II СРК определяют как совокупность функциональных кишечных нарушений продолжительностью не менее 12 нед на протяжении последних 12 мес, проявляющихся болью и/или дискомфортом в животе, которые проходят после дефекации, сопровождаются изменениями частоты и консистенции стула и сочетаются на протяжении 25% времени заболевания не менее чем с двумя стойкими симптомами нарушения функции кишечника — изменениями частоты стула, консистенции кала, самого акта дефекации (императивные позывы, тенезмы, чувство неполного опорожнения кишечника, дополнительные усилия при дефекации), выделением слизи с калом, метеоризмом (Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007).

В пересмотренных рекомендациях (Римские критерии III) основные симптомы СРК изменений не претерпели и по сути они остаются таковыми еще со времен критериев Маннинга (Manning A.P. et al., 1978). Однако предшествующая длительность симптомов сокращена с 12 (Римские критерии II) до 6 мес, а регулярность характерной симптоматики должна отмечаться не реже 3 дней в месяц в течение последних 3 мес (Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007).

Также в Римских критериях III выделяют варианты СРК: 1) с запором; 2) с диареей; 3) смешанный; 4) неклассифицируемый (расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК) (Longstreth G.F. et al., 2006, 2007).

При лечении пациентов с СРК используют немедикаментозные методы (учитывая биопсихосоциальный характер расстройства), а также огромный арсенал фармакологических средств (различных фармакологических групп в зависимости от доминирующих симптомов заболевания). Однако, как и в случае с ФД, лечение больных с СРК является очень трудной задачей. Непрерывающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результата ни для одного варианта течения заболевания (Маев И.В., Черемушкин С.В., 2007). Вместе с тем A. Agrawal и P.J. Whorwell (2006) отмечают, что несмотря на трудности, у большинства пациентов с СРК вполне реально добиться облегчения тяжести проявлений заболевания.

#### Роль фитотерапии

Представленные выше данные определяют чрезвычайно актуальность поиска эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения пациентов с функциональными расстройствами ЖКТ. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что в лечении этой сложной категории пациентов эффективным может быть применение растительных пре-

паратов (Cremonini F., Talley N.J., 2004; Hadley S.K., Gaarder S.M., 2005; Liu J.P. et al., 2006). Более того, ряд авторов считают, что фармакотерапию следует использовать лишь при отсутствии эффекта от лечения безрецептурными лекарственными средствами или при тяжелом характере симптомов заболевания (Hadley S.K., Gaarder S.M., 2005).

Из лекарственных же средств растительного происхождения большие надежды при лечении функциональных заболеваний ЖКТ связывают с использованием комбинированных препаратов, содержащих большое количество активных ингредиентов с различными точками приложения эффектов, то есть обладающих множественным действием (Wagner H., 2006). Эта современная концепция — многоцелевая терапия — представляется вполне обоснованной при лечении таких гетерогенных (полиэтиологических) расстройств, как ФД и СРК.

Это и определяет место и роль в терапии функциональных желудочно-кишечных расстройств немецкого фитотерапевтического препарата Иберогаст, который в полной мере соответствует концепции многоцелевой терапии (Holtmann G. et al., 2004; Allescher H.D., 2006; Rosch W. et al., 2006; Wegener T., Wagner H., 2006; Allescher H.D., Wagner H., 2007). Ее основные положения будут раскрыты после подробного описания клинико-фармакологических свойств Иберогаста.

### ПРОФИЛЬ ПРЕПАРАТА И ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Согласно унифицированной анатомо-терапевтической и химической классификации лекарственных средств — классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) — Иберогаст относится к группе А03 — «Средства, применяемые при функциональных желудочно-кишечных расстройствах» (А — «Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболизм» (Компендиум 2006 — лекарственные препараты, 2006)).

Препарат выпускается в форме капель для перорального применения во флаконах по 20, 50 и 100 мл. Ниже представлен профиль Иберогаста (табл. 1) и основная информация по применению препарата.

#### Области применения

ФД, нарушения перистальтики ЖКТ, а именно СРК, спазмы желудка; в качестве вспомогательного средства для симптоматического лечения гастрита и пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

#### Дозировка, способ и длительность применения

Если не предписано иначе, Иберогаст принимают 3 раза в сутки с небольшим количеством воды перед или во время приема пищи в следующих возрастных дозах:

- взрослые и подростки — по 20 капель;
- дети от 6 до 12 лет — по 15 капель;
- дети от 3 до 6 лет — по 10 капель;
- дети от 3 мес до 3 лет — по 8 капель;
- грудные дети до 3 мес — по 6 капель.

Продолжительность курса лечения определяется индивидуально.

Таблица 1

**Состав 100 мл препарата Иберогаст в жидком виде  
(Компендиум 2006 – лекарственные препараты, 2006)**

Экстракт спиртовой из свежего растения иберийки горькой ( <i>Iberis amara</i> ) (1:1,5–2,5)	15 мл
Экстракт спиртовой из высушенных корней дягиля ( <i>Radix Angelicae</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл
Экстракт спиртовой из высушенных цветков ромашки ( <i>flores Matricariae</i> ) (1:2,0–4,0)	20 мл
Экстракт спиртовой из высушенных плодов тмина ( <i>fructus Carvi</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл
Экстракт спиртовой из высушенных плодов расторопши ( <i>Silybium marianum</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл
Экстракт спиртовой из высушенных листьев Melissa ( <i>Melissa</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл
Экстракт спиртовой из высушенных листьев мяты перечной ( <i>folium Menthae piperitae</i> ) (1:2,5–3,5)	5 мл
Экстракт спиртовой из высушенной травы чистотела ( <i>herba Chelidonium</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл
Экстракт спиртовой из высушенных корней солодки ( <i>radix Liquiritae</i> ) (1:2,5–3,5)	10 мл

Примечания. 20 капель соответствуют 1 мл Иберогаста. Лекарственное средство содержит 31 об.% алкоголя. В пересчете на разовую дозу для взрослых (20 капель Иберогаста) содержание алкоголя составляет 0,24 г, что в 4 раза меньше, чем в стакане яблочного сока (0,2 л). В рекомендуемых дозах не влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами.

### ДЕЙСТВУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ

Отдельные лекарственные растения, входящие в состав Иберогаста, применяются в традиционной медицине разных народов с незапамятных времен. К примеру, мелисса очень популярна среди украинского народа как «универсальное» лекарственное средство. С давних времен ее широко используют не только как успокаивающее средство, которое улучшает общее самочувствие, но и при гастритах, коликах. Не случайно мелиссу, мяту, вербу и руту красную чаще всего святили в церквях. В Древней Греции, Риме, арабских странах, Киевской Руси для лечения различных заболеваний использовали ромашку. Это чудесное растение и сегодня занимает почетное место в терапии воспалительных заболеваний органов пищеварения (Чекман И. С., 2003). Без сомнения, подобные сведения существуют в отношении и других лекарственных растений — составляющих Иберогаста.

Однако научная медицина, в отличие от народной, до недавнего времени очень ограниченно использовала лекарственные растения. Становление фитотерапии как науки относят к 50-м годам прошлого века, когда благодаря развитию аналитических технологий стало возможным идентифицировать и выделять из лекарственных растений биологически активные ингредиенты. С накоплением значительного объема научно-исследовательской и клинической информации о лекарственных растениях возникла необходимость ее систематизации. В настоящее время эту функцию — обобщение современной научной информации о лекарственных растениях — выполняют так называемые монографии по лекарственным растениям.

В 1978 г. правительством Германии была создана Комиссия Е (German Commission E), целью которой была оценка безопасности и эффективности распространяемых в Германии лекарственных растений. В состав Комиссии вошли ученые, токсикологи, вра-

чи, фармацевты. На основе анализа данных литературы, результатов клинических исследований, описаний случаев, популяционных исследований Комиссией были подготовлены более 300 монографий по лекарственным растениям, содержащих информацию по их применению, о побочных эффектах фитотерапии и известных взаимодействиях с лекарственными препаратами.

В 1998 г. вышел в свет перевод текстов монографий Комиссии Е на английский язык (более 380 монографий), подготовленный Американским ботаническим советом (American Botanical Council) (Blumenthal M. et al., 1998).

В Европе данные об использовании лекарственных средств растительного происхождения обобщает (также в виде монографий) Европейское научное объединение по фитотерапии (The European Scientific Cooperative on Phytotherapy/ESCOP, <http://www.escop.com>).

Монографии по избранным лекарственным растениям выпустила в свет и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ): в 1999 г. был опубликован первый том (28 монографий), а в 2002 г. — второй (30 монографий). Гарантии безопасности, качества и эффективности лекарственных растений и препаратов на их основе в настоящее время ВОЗ считает ключевой проблемой как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах. И широкая общественность, и работники здравоохранения нуждаются в современной, надежной информации по безопасности и эффективности лекарственных растений. В этом и заключается основная цель монографий — предоставить научную информацию по безопасности, эффективности, контролю/гарантии качества широко используемых лекарственных растений с целью их надлежащего применения (World Health Organization, 1999, 2002).

Комиссией Е были подготовлены монографии по всем лекарственным растениям, входящим в состав препарата Иберогаст, за исключением иберийки горькой (Monographie der Kommission E des BGA, 1985; 1986; 1990a, b, c, d, e; 1991). На сегодняшний день по 6 из 9 растительных составляющих Иберогаста также существуют монографии ВОЗ — по цветкам ромашки, корню солодки, листьям мелиссы, листьям мяты перечной, плодам расторопши, корню дягиля (WHO monographs on selected medicinal plants, 1999a, b; 2002a, b, c, d).

Ключевая информация о клинико-фармакологических свойствах растительных составляющих Иберогаста представлена ниже (табл. 2).

### ТОКСИКОЛОГИЯ, ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА И ИЗГОТОВЛЕНИЕ

Как упоминалось выше, и в экономически развитых, и в развивающихся странах с использованием различных безрецептурных средств растительного происхождения связывают ряд чрезвычайно актуальных проблем, которые прежде всего относятся к качеству этих продуктов (World Health Organization, 1999, 2002). Достаточно наглядными в этом отношении являются результаты исследования токсикологов из Саудовской Аравии, которые проверили, насколько натуральны «натуральные растительные лекарства»,

## Лекарственные растения, применяемые для изготовления входящих в Иберогаст растительных экстрактов

## Главный действующий компонент

**Иберийка горькая** (лат. *Iberis amara*; англ. *bitter candytuft*, син. *bitter candy tuft*)



Иберийка горькая – европейское травянистое растение с белыми цветками, которое относится к семейству крестоцветных. Она растет в основном на полях. Содержит флавоноиды и гликозиды горчичного масла (глюкозинолат), которые содержатся во всех частях растения. Экстракт из свежего растения *Iberis amara* действует как прокинетические компоненты Иберогаста. Он повышает тонус гладкой мускулатуры ЖКТ (Reichling J., Sailer R., 2002; Ammon H.P. et al., 2006).

## Другие действующие компоненты

**Корень дягиля** (лат. *Angelicae radix*, син. *Radix Angelicae Sinensis*; англ. *angelica root*)



Дягиль (дудник) – растение до 2 м высотой, относится к зонтичным растениям. Он растет преимущественно по берегам рек и на влажных лугах. В его состав входят эфирные масла, кумарин, дубильные вещества и флавоноиды. Экстракт способствует пищеварению и выработке желудочного сока, оказывает спазмолитическое действие (Monographie der Kommission E des BGA, 1990a). Спазмолитическое действие проявляется прежде всего в желудке (Schemann M. et al., 2006), но также хорошо выражено в кишечнике (Heinle H. et al., 2006).

**Цветки ромашки** (лат. *Matricariae flos*, син. *Flos Chamomillae*; англ. *chamomile flower*, син. *camomile flower*)



Ромашка аптечная – местное растение высотой до 50 см – относится к сложноцветным. Она растет на лугах, обочинах дорог и откосах и цветет с мая по июнь. Содержит эфирные масла, ароматические карбоновые кислоты, кумарин и флавоноиды. Экстракт оказывает противовоспалительное, антибактериальное, спазмолитическое и ранозаживляющее действие (Monographie der Kommission E des BGA, 1990c; WHO monographs on selected medicinal plants, 1999a), в первую очередь в желудке и кишечнике (Khayyal M.T. et al., 2001; Hohenester B. et al., 2004; Heinle H. et al., 2006).

**Плоды тмина** (лат. *Carvi fructus*; англ. *caraway fruit*)



Тмин обыкновенный – европейское, в большинстве случаев двулетнее растение, высотой 30–100 см, которое относится к зонтичноцветным. Тмин является одним из наиболее распространенных диких растений в Германии. Содержит эфирные масла, кумарин, флавоногликозиды и флавоноиды. Экстракт оказывает бактерицидное и спазмолитическое действие (Monographie der Kommission E des BGA, 1990b), о чем свидетельствуют также новейшие исследования (Reichling J. et al., 2001; Heinle H. et al., 2006). Он улучшает переносимость пищи, вызывающей вздутие (например капуста, бобы).

**Плоды расторопши** (лат. *Cardui mariae fructus*, син. *Fructus Silybi Mariae*; англ. *milk thistle fruit*)



Расторопша – растение семейства сложноцветных, высотой 60–150 см с большими пурпурно-красными цветами. Первоначально ее родиной была область Средиземного моря и Восток, но ее также часто выращивают в садах как декоративное растение. Содержит флавонолигнаны (салимарин, силибин), неолигнан и флавоноиды. Экстракт оказывает цитопротекторное действие в желудке (Khayyal M.T. et al., 2001) и печени и стимулирует регенерацию клеток печени (Monographie der Kommission E des BGA, 1986; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002c).

**Листья мяты лимонной** (лат. *Melissae folium*; англ. *lemon balm leaves*)



Мелисса относится к семейству губоцветных, вырастает до 30–70 см и издает сильный запах лимона. Она происходит из малой Азии и восточной средиземноморской области, но часто выращивается в садах. Содержит эфирные масла, дубильные вещества губоцветных, триптофановые кислоты, горечи и флавоноиды. Экстракт оказывает успокаивающее и ветрогонное действие (Monographie der Kommission E des BGA, 1990d; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002a), в частности также благодаря его спазмолитическим свойствам (Heinle H. et al., 2006).

**Листья мяты перечной** (лат. *Menthae piperitae folium*; англ. *peppermint leaves*)



Мята перечная относится к семейству губоцветных, имеет высоту 30–60 см и впервые была описана в Англии в 1696 году. Она происходит от скрещивания двух разных дикорастущих видов растений и может размножаться только отрезками. В ее состав входят эфирные масла и дубильные вещества губоцветных. Экстракт оказывает ветрогонное и спазмолитическое действие (Heinle H. et al., 2006) и стимулирует выработку желчи (Monographie der Kommission E des BGA, 1990e; WHO monographs on selected medicinal plants, 2002b). Также наряду с этим было установлено противовоспалительное действие в желудке (Khayyal M.T. et al., 2001) и антимикробное действие (WHO monographs on selected medicinal plants, 2002b).

**Трава чистотела** (лат. *Chelidonii herba*; англ. *celandine herb*)



Чистотел – европейское растение высотой 30–70 см, которое относится к семейству маковых. Он растет преимущественно в кустарнике или вблизи человеческого жилья. Содержит алкалоиды и растительные кислоты. Экстракт оказывает спазмолитическое действие на желчные пути и ЖКТ (Monographie der Kommission E des BGA, 1985). При этом содействует моторной функции желудка (Hohenester B. et al., 2004; Schemann M. et al., 2006).

**Корни солодки** (лат. *Liquiritiae radix*, син. *Radix Glycyrrhizae*; англ. *licorice root*, син. *liquorice root*)



Солодка (лакрица) является многолетним (до 15 лет) травянистым кустарником высотой 1–2 м, который относится к семейству бобовых. Солодка растет преимущественно в сухих местах, в том числе на песчаных и глинистых почвах и первоначально происходит из средиземноморской области. Содержит глицирризиновую кислоту, флавоноиды, фитостеролы и кумарин. Экстракт оказывает спазмолитическое действие и ускоряет заживление язвы желудка (Monographie der Kommission E des BGA, 1991; WHO monographs on selected medicinal plants, 1999b), что подтверждается новейшими экспериментальными исследованиями (Khayyal M.T. et al., 2001; Hohenester B. et al., 2004; Heinle H. et al., 2006; Schemann M. et al., 2006).

представленные на фармацевтическом рынке страны. Из 247 протестированных растительных лекарственных средств и препаратов на их основе применение более 30% средств было запрещено: в 39 пробах выявлены тяжелые металлы в высокой концентрации, в 8 — синтетические лекарственные средства, 18 образцов были контаминированы микроорганизмами, 14 — содержали токсические вещества естественного происхождения (Bogusz M.J. et al., 2002).

В отношении препарата Иберогаст были проведены все токсикологические исследования, утвержденные современными международными директивами для допуска нового лекарственного средства (острая, субхроническая и хроническая токсичность, репродуктивная токсичность, мутагенное действие, цитотоксичность). Исследования не выявили оснований, свидетельствующих о каких-либо рисках при терапевтическом применении, и подтвердили, что прием препарата не вызывает опасений (Rosch W. et al., 2006).

Лекарственные растения, применяемые для изготовления входящих в Иберогаст растительных экстрактов, выращиваются или собираются в определенных областях при точном соблюдении норм надлежащей сельскохозяйственной практики (Good Agricultural Practice/GAP).

Иберогаст изготавливается в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice/GMP). Качество лекарственного средства гарантировано контролем изготовления и проверкой всех исходных материалов, промежуточных продуктов и готового лекарства (Kroll U., Cordes C., 2006). Для того чтобы эти требования могли быть выполнены в отношении всех девяти включенных в препарат экстрактов, большинство из методов анализа были разработаны специально. Ввиду значительных затрат при изготовлении и контроле качества каждого из девяти компонентов Иберогаст относят к одним из наиболее хорошо исследованных препаратов.

### ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. КОНЦЕПЦИЯ МНОГОЦЕЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Известные на сегодня фармакологические свойства препарата Иберогаст являются результатом большого количества экспериментальных исследований. Их основные результаты, наиболее значимые с клинической точки зрения, представлены ниже.

#### ☒ Специфическое действие на моторику желудка

Многие симптомы ФД часто обусловлены пониженной аккомодацией желудка при приеме пищи, а также замедленным его опорожнением. Причинами могут быть нарушения моторики желудка, такие как сниженная релаксация дна и тела, которые при приеме пищи функционируют как накопитель, или гипокинез антрума, который как насос обеспечивает дальнейшую транспортировку пищи.

Иберогаст действует на разные отделы желудка различным образом. В проксимальных отделах (тело и дно) препарат дозозависимо вызывал продолжительное и обратимое снижение тонуса, тогда как в дисталь-

ном отделе (антрум) он, напротив, значительно повышал фазовую активность и амплитуду сокращений (Hohenester B. et al., 2004; Schemann M. et al., 2006).

Такой специфический — в зависимости от отдела желудка (region-dependent) — эффект Иберогаста был подтвержден и у человека в двойном слепом рандомизированном исследовании (Pilichiewicz A.N. et al., 2007).

Следовательно, благодаря избирательному действию на мускулатуру желудка Иберогаст может нормализовать как нарушенную аккомодацию, так и сниженную моторную активность или замедленное опорожнение желудка и таким образом оказывать терапевтический эффект при ФД.

#### ☒ Двойственное действие на тонус кишечной мускулатуры

Установлено, что исходный тонус гладкой мускулатуры кишечника является решающим в том, будет ли превалировать тонизирующее (прокинетиическое) или спазмолитическое действие Иберогаста.

Иберогаст повышал тонус подвздошной кишки в покое. Напротив, на подвздошную кишку, уже сокращающуюся после стимуляции ацетилхолином или гистамином, Иберогаст оказывал выраженное спазмолитическое действие. Аналогичное действие отмечали также в двенадцатиперстной, тощей и толстой кишке.

Эти результаты позволили охарактеризовать принцип действия Иберогаста как двойственный (dual-action principle). Избирательное (тонизирующее или спазмолитическое) действие препарата в зависимости от исходного состояния тонуса кишечника может по крайней мере частично объяснить клиническую эффективность Иберогаста у пациентов с ФД и СРК как в случае преобладания симптомов, обусловленных гипотонией ЖКТ, так и в случае спастических состояний (Ammon H.P. et al., 2006; Heinle H. et al., 2006).

#### ☒ Модуляция электрофизиологических процессов в кишечнике

Иберогаст вызывает характерные, воспроизводимые и обратимые изменения электрофизиологических процессов, которые управляют моторикой ЖКТ, в частности уменьшение амплитуды и снижение частоты медленных волн в гладкомышечных клетках циркуляторного слоя мышечной оболочки тонкой кишки. Изучение влияния компонентов препарата показало, что этот эффект достигается благодаря комплексному взаимодействию отдельных экстрактов, обладающих разнонаправленным действием (Storr M. et al., 2004; Sibaev A. et al., 2006).

#### ☒ Действие на гиперчувствительность ЖКТ (десенситизация афферентов)

Повышенную чувствительность ЖКТ (висцеральную гиперсенситивность) рассматривают как один из основных патофизиологических механизмов возникновения симптомов функциональных желудочно-кишечных заболеваний. Ее следствием является то, что пациент воспринимает как болезненные или неприятные и такие раздражения из верхнего отдела ЖКТ, которые у здоровых не приводят к подобному восприятию. После введения Иберогаста отмечали значительное уменьшение афферентной импульсации из верхнего отдела ЖКТ, спровоцированной хими-

ческими (серотонин, брадикинин) или механическим (растяжение тощей кишки) раздражителями. Этими механизмами действия Иберогаста отчасти объясняются причины терапевтической эффективности препарата у пациентов с ФД и СРК (Liu C.Y. et al., 2004; Muller M.H. et al., 2006).

#### ☒ **Взаимодействие с рецепторами энтеральной нервной системы**

Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-hydroxytryptamine/5-НТ), является важным медиатором энтеральной нервной системы. Он модулирует чувствительность и моторные функции ЖКТ посредством специфических рецепторов — 5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>. Серотониновым (5-НТ<sub>3</sub> и 5-НТ<sub>4</sub>) и мускариновым (М<sub>3</sub>) рецепторам отводится центральную роль и в патогенезе ФД и СРК. Как показали исследования *in vitro*, Иберогаст проявляет высокую степень сродства к 5-НТ<sub>4</sub> и М<sub>3</sub>-рецепторам, меньшую — к 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам. Отдельные экстракты из состава Иберогаста избирательно связываются с М<sub>3</sub>- (иберийка горькая), 5-НТ<sub>4</sub>- (трава чистотела и цветки ромашки) или 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторами (корень солодки). Иберогаст также обладает высоким сродством к опиоидным рецепторам. Таким образом, мишенями реализации регулирующего влияния Иберогаста на перистальтику и чувствительность ЖКТ являются в основном 5-НТ<sub>4</sub>- и опиоидные рецепторы, в меньшей степени — 5-НТ<sub>3</sub>- и М<sub>3</sub>-рецепторы (Simmen U. et al., 2006).

#### ☒ **Антиульцерогенное (гастропротективное) и антисекреторное действие**

Иберогаст и все содержащиеся в нем экстракты способствуют уменьшению гиперпродукции желудочного сока и повышенной концентрации соляной кислоты. Кроме того, их антиульцерогенный эффект реализуется дозозависимой способностью повышать секрецию муцина и концентрацию простагландина Е<sub>2</sub> и снижать выработку лейкотриенов, а также рядом других эффектов (снижение уровня гастрина в сыворотке крови) (Khayyal M.T. et al., 2001; 2006; Allescher H.D., Wagner H., 2007).

Эффективность Иберогаста в отношении повышенной кислотности желудочного сока была сопоставима с таковой антацидных препаратов (Rennie, Talcid, Maaloxan), а в отношении вторичной гиперсекреции желудочного сока — феномена «отдачи» — значительно превосходила их (Khayyal M.T. et al., 2006).

Антиульцерогенные свойства экстрактов препарата (установленные в экспериментальной модели с повреждением слизистой оболочки желудка индометацином) были подтверждены гистологическими исследованиями. Цитопротекторные эффекты экстрактов частично объясняют содержанием флавоноидов, обладающих свойствами связывать свободные радикалы (Khayyal M.T. et al., 2001).

#### ☒ **Действие на секрецию хлоридов в кишечнике**

Иберогаст может повышать секрецию хлоридов в кишечнике, что приводит к повышению кишечной секреции. В связи с тем, что уменьшенная степень кишечной секреции может быть одной из причин СРК, особенно с преобладанием запоров, такое про-секреторное действие Иберогаста может способствовать его клинической эффективности при этой патологии (Kruger D. et al., 2006).

#### ☒ **Противовоспалительное и антиоксидантное действие**

Функциональные заболевания ЖКТ, в частности ФД и СРК, часто развиваются или сопровождаются воспалительными процессами. Механизмы, лежащие в основе защитного действия Иберогаста на слизистую оболочку ЖКТ, противодействуют также воспалению. К противовоспалительному действию Иберогаста относят и его выраженные свойства улавливать свободные радикалы. Исследования показали, что суммарное антиоксидантное действие Иберогаста основывается на отдельных его компонентах (иберийка горькая, листья Melissa, цветки ромашки, листья мяты) и проявляется благодаря синергическим эффектам (аддитивному и супрааддитивному). Таким образом, для терапевтического действия Иберогаста имеет значение комбинация всех составляющих его экстрактов (German I. et al., 2006; Schempp H. et al., 2006).

#### ☒ **Антибактериальное действие в отношении Helicobacter pylori**

Исследования в лабораторных условиях показали, что Иберогаст, а также отдельные его компоненты — экстракты корня дягиля, цветков ромашки, листьев Melissa, листьев мяты перечной, травы чистотела и корней солодки — тормозят рост различных видов *Helicobacter pylori* (Reichling J. et al., 2001).

#### ☒ **Быстрая абсорбция активных веществ**

Иберогаст характеризуется хорошей биодоступностью<sup>3</sup>, что согласуется с данными о быстром начале действия препарата, его фармакологических эффектах и клинической эффективности с точки зрения соответственно множественного действия и многоцелевой терапии (Kelber O. et al., 2006).

#### **Многоцелевая терапия**

Многоцелевая терапия (multi-target therapy) является новой рациональной концепцией лечения, при которой заболевание целенаправленно лечится смесью нескольких лекарственных веществ с учетом различной локализации причин заболевания. Считают, что именно при гетерогенных (полиэтиологических) заболеваниях этому способу лечения принадлежит будущее. В фитотерапии уже очень давно было известно, что с помощью соответственно составленных композиций растительных экстрактов можно достигать более эффективного действия, чем с помощью больших доз отдельного лекарственного вещества. Одновременно этот принцип имеет преимущество в том, что риск побочных эффектов благодаря малым дозам отдельных компонентов может быть снижен или полностью устранен (Holtmann G. et al., 2004; Wagner H., 2006).

Анализ представленных выше основных фармакологических свойств Иберогаста свидетельствует о том, что

<sup>3</sup>Биодоступность — это скорость и степень, с которой действующее вещество и его активный компонент абсорбируются из лекарственной формы и становятся доступными в месте действия (Мальцев В.И. и др., 2006). Биодоступность определяется относительным количеством лекарственного средства (из дозы, введенной в виде лекарственной формы), поступающим в общий круг кровообращения. Она зависит от вида и способа приготовления (технологии) лекарственной формы и от степени абсорбции лекарственного средства в кровь из пищеварительного аппарата (при энтеральном введении) (Чекман И.С. и др., 1986).

препарат обладает рядом взаимодополняющих механизмов, которые воздействуют на различные ключевые этиопатогенетические факторы при ФД и СРК (рис. 1). Таким образом, благодаря своим разнообразным механизмам и точкам приложения, Иберогаст соответствует принципу многоцелевой терапии (Holtmann G. et al., 2004; Allescher H.D., 2006; Rosch W. et al., 2006; Wegener T., Wagner H., 2006; Allescher H.D., Wagner H., 2007).

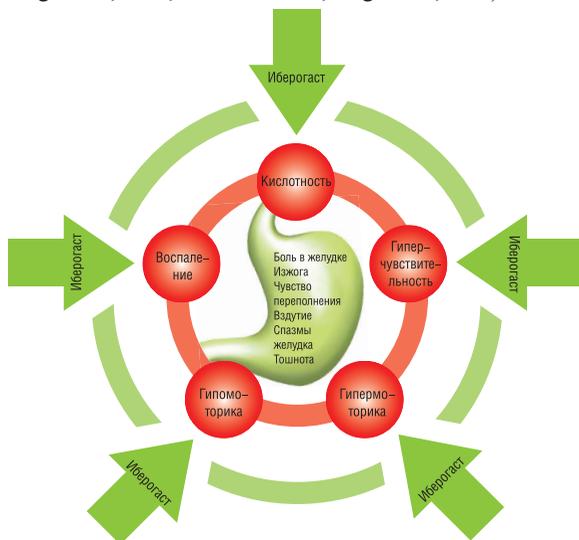


Рис. 1. Многоцелевое воздействие Иберогаста при ФД и СРК

### ДОКАЗАТЕЛЬСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

С внедрением надлежащей клинической практики (надлежащей практики клинических исследований) и созданием в 1990 г. Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH) критерии оценки эффективности лекарственного препарата существенно изменились<sup>4</sup>.

Современные требования к проведению клинических испытаний лекарственных средств являются очень строгими как в отношении соблюдения прав людей, принимающих участие в исследовании, так и в отношении доверия к результатам испытаний (Мальцев В.И. и соавт., 2006).

<sup>4</sup>Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice — GCP) — международный этический и научный стандарт качества планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств на человеке, а также документального оформления и представления их результатов. Соблюдение правил GCP для общества является гарантией достоверности результатов клинических испытаний, безопасности субъектов испытаний, охраны их прав и здоровья в соответствии с основополагающими принципами Хельсинкской декларации. Руководство ICH по надлежащей клинической практике (ICH GCP) было разработано с учетом действующих требований надлежащей клинической практики Европейского Союза (ЕС), Японии и Соединенных Штатов Америки, а также Австралии, Канады, скандинавских стран и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Требования руководства ICH по надлежащей клинической практике необходимо соблюдать в ЕС, Японии и Соединенных Штатах Америки при проведении клинических испытаний, результаты которых планируется представить в регуляторные уполномоченные органы (Министерство здравоохранения Украины, 2006).

Эффективность лекарственного препарата может считаться доказанной только тогда, когда имеются соответствующие документы, то есть собрано достаточно данных после проведения оформленных надлежащим образом клинических испытаний<sup>5</sup>.

В качестве золотого стандарта для клинических испытаний признано рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание (Мальцев В.И. и соавт., 2006).

Для оценки же терапевтических подходов в целом ведущими медицинскими обществами разработаны уровни доказательности, которые, как правило, имеют следующий вид (в порядке убывания):

А. Данные основаны на результатах многочисленных рандомизированных клинических испытаний или метаанализов.

В. Данные основаны на результатах единичных рандомизированных клинических испытаний или крупных нерандомизированных исследований.

С. Есть единое мнение экспертов и/или результаты небольших испытаний, ретроспективных исследований или реестров.

Количество различных клинических исследований, проведенных с применением препарата Иберогаст, достаточно велико. И это не удивительно, ведь, как упоминалось выше, препарат присутствует на фармацевтическом рынке уже более 40 лет. Так, за период с 1980 по 1990 г. было проведено 12 клинических исследований, в которых была установлена эффективность Иберогаста при лечении функциональных заболеваний ЖКТ (Bleimann H., Hartmann R., 1983; Bremer W. et al., 1983; Ohms P., 1983; Steimer P., 1983; Brückel M., Gisevius W., 1984; Illing G., Sajthy G., 1984; Hölscher H.J., 1984; Nicolay K., 1984; Sporrer M., 1984; Hübner-Steiner U., 1985; Mac Lean M., Hübner-Steiner U., 1985, 1987). Как правило, это были открытые и неконтролируемые исследования, или клинические испытания, которые с точки зрения современных стандартов имеют ряд недостатков методологического характера — в отношении планирования и проведения (Saller R. et al., 2002). Библиография и достаточно подробные результаты этих исследований представлены в систематическом обзоре R. Saller и соавторов (2002). Мы же, следуя основной цели нашей работы — обзору доказательств эффективности препа-

<sup>5</sup>Клиническое испытание (син.: испытание лечения, исследование вмешательства) — clinical trial (син.: therapeutic trial, intervention study) — испытание лекарства или другого вмешательства в целях оценки его эффективности и безопасности. Этот общий термин включает рандомизированные контролируемые испытания и контролируемые клинические испытания.

Рандомизированное контролируемое испытание (син.: рандомизированное клиническое испытание) — Randomized Controlled Trial/RCT (син.: randomized clinical trial) — эксперимент, в котором исследователи проводят случайное отнесение отобранных для участия в испытании лиц к группам (например лечения или контроля), в которых будет или не будет проведено одно или несколько вмешательств, требующих сравнения. Результаты оценивают путем сравнения исходов в группе лечения и группе контроля.

Контролируемое клиническое испытание — controlled clinical trial — исследование, в котором сравнивают одну группу вмешательств и более с одной группой сравнения (или контрольной) и более. Не все контролируемые испытания являются рандомизированными, но все рандомизированные испытания являются контролируемыми (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

рата, в следующем разделе представим результаты рандомизированных клинических испытаний, то есть данные, отвечающие современным требованиям GCP.

### Рандомизированные контролируемые испытания

Во всех клинических испытаниях с применением Иберогаста в качестве основной оценки исходов вмешательств использовали валидированные шкалы: при ФД — шкалу оценки выраженности (профиль) симптомов желудочно-кишечных расстройств (Gastrointestinal Symptom score/profile — GIS), при СРК — шкалу оценки выраженности абдоминального симптомокомплекса (абдоминальный профиль).

GIS состоит из 10 отдельных симптомов, характерных для ФД (табл. 3). Их выраженность количественно оценивается по пятибалльной шкале Ликерта (Likert scale, 0–4; 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая, 2 — умеренная, 3 — тяжелая, 4 — очень тяжелая, в очень значительной степени нарушающая качество жизни пациента).

Шкала оценки выраженности абдоминального симптомокомплекса состоит из 4 отдельных симптомов, характерных для СРК (табл. 4). Их выраженность также количественно оценивается по пятибалльной шкале Ликерта.

Таблица 3  
Профиль симптомов желудочно-кишечных расстройств (GIS)

1. Боль в эпигастральной (подложечной) области/боль в области желудка
2. Тошнота
3. Позывы на рвоту
4. Рвота
5. Ощущение переполнения/вздутие
6. Спастические боли в животе (колики)
7. Чувство раннего (преждевременного) насыщения
8. Изжога/отрыжка кислотой
9. Отсутствие аппетита
10. Ретростернальный дискомфорт

Таблица 4

#### Абдоминальный профиль

1. Нерегулярный стул (запор, диарея или чередование обоих симптомов)
2. Метеоризм/скопление газов в желудке и кишечнике
3. Ощущение напряжения/чувство переполнения
4. Ощущение неполного опорожнения кишечника

Представленные профили соответствуют общепризнанным стандартам диагностики, поскольку отражают все основные симптомы ФД и СРК, описываемые международными диагностическими (Римскими) критериями. А динамика суммарных показателей этих шкал может служить критерием для оценки эффективности проводимых вмешательств у пациентов с функциональными желудочно-кишечными расстройствами.

Учитывая общность методологических подходов в различных клинических испытаниях с применением препарата Иберогаст (табл. 5), их результаты приведены ниже в унифицированном виде.

Таблица 5  
Рандомизированные клинические испытания с применением препарата Иберогаст

Автор/год	Название	Дизайн	Общее количество пациентов	Основная цель
Buchert D., 1994	Фиксированные комбинации экстрактов лекарственных растений при неязвенной диспепсии	Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное (в 3 параллельных группах) <sup>I</sup>	243	Эффективность Иберогаста по сравнению с плацебо при ФД
Madisch A. et al., 2001	Растительный препарат и его исследовательский вариант при ФД. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного исследования	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное (в 3 параллельных группах) <sup>II</sup>	60	Эффективность Иберогаста по сравнению с плацебо при ФД
Rosch W. et al., 2002	Эффективность Иберогаста по сравнению с цизапридом <sup>6</sup> при ФД	Рандомизированное, двойное слепое, сравнительное (в 3 параллельных группах), с активным контролем, с двойной имитацией <sup>III</sup>	186	Эффективность Иберогаста по сравнению с цизапридом при ФД
von Arnim U. et al., 2004, 2007	Эффективность и переносимость фитотерапевтического препарата STW 5 по сравнению с плацебо у пациентов с ФД: результаты многоцентрового, плацебо-контролируемого двойного слепого исследования	Многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое	315	Эффективность Иберогаста по сравнению с плацебо при ФД
Madisch A. et al., 2000a, b, 2004	Эффективность растительного препарата при лечении СРК: результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого, многоцентрового исследования	Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, сравнительное (в 4 параллельных группах) <sup>IV</sup>	208	Эффективность Иберогаста по сравнению с плацебо при СРК

Примечания. I — в исследовании также изучали эффекты исследовательского препарата STW 5-II (содержит экстракты 6 лекарственных растений — иберийки горькой, цветков ромашки, листьев мяты перечной, плодов тмина, корней солодки и листьев Melissa). II — в исследовании также изучали эффекты исследовательского препарата STW 5-S (в отличие от Иберогаста не содержит иберийки горькой). III — двойная имитация — Double-Dummy — техника, позволяющая соблюсти процедуру слепого исследования при назначении двух препаратов, которые внешне не идентичны. Для проведения исследования подготовили препараты: исследуемый активный препарат (Aa) и неотличимое от него плацебо (An), референтный активный препарат (Ba) и соответствующее ему плацебо (Bn). Одна группа испытуемых получает лечение (Aa + Bn), а другая — (Ba + An)]. IV — в исследовании также изучали эффекты исследовательского препарата STW 5-II и моноэкстракта иберийки горькой.

<sup>6</sup>Селективный холиномиметик, влияющий на моторную функцию пищеварительного тракта. Повышает выведение ацетилхолина из нервных окончаний мышечно-кишечного сплетения. Согласно классификационной системе АТС относится к группе A03F — «Стимуляторы перистальтики (пропульсанты)» (Компендиум 2006 — лекарственные препараты, 2006).

### Плацебо-контролируемое клиническое испытание III фазы при функциональной (неязвенной) диспепсии (Buchert D., 1994; цит. по Saller R. et al., 2002)

**Участники:** 243 пациента обоого пола в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст в группе Иберогаста — 46,2 года) с подтвержденным диагнозом ФД.

**Продолжительность исследования:** период вымывания<sup>7</sup> — 2 нед; период вмешательства — 4 нед.

**Дозировка:** по 20 капель 3 раза в сутки (Иберогаст, STW 5-II или плацебо).

#### Оценки исходов вмешательства

##### Основные

##### Эффективность

1. Динамика показателей GIS.
2. Изменение болевого профиля (интенсивность боли при следующих симптомах: чувство давления в загрудинной области, боли в подложечной области, колики).

##### Дополнительные

Общая оценка переносимости, учет побочных явлений и лабораторных данных.

#### Основные результаты

У 4 пациентов оценить эффективность и переносимость вмешательства не представлялось возможным (отсутствие данных после первого вмешательства) и они были исключены из анализа эффективности (анализа в популяции «валидных случаев» — «valid-case» collective). Пять участников выбыли из испытания — их данные были исключены из анализа эффективности, но включены в ИТТ-анализ<sup>8</sup>. Результаты анализа эффективности и ИТТ-анализа в отношении оцениваемых параметров эффективности не различались.

**Эффективность.** В отношении обоих основных критериев оценки эффективности вмешательства Иберогаст значительно превосходит плацебо ( $p < 0,0001$ ). В группе Иберогаста суммарный показатель шкалы GIS снизился с  $15,9 \pm 4,5$  балла (неделя 0-я) до  $6,8 \pm 4,6$  балла (неделя 4-я), в группе плацебо — с  $16,9 \pm 4,3$  балла (неделя 0-я) до  $12,6 \pm 5,1$  балла (неделя 4-я) (рис. 2).

**Переносимость и безопасность.** Отличная и хорошая переносимость отмечены у 89% пациентов группы Иберогаста и у 60,2% — плацебо. Неблагоприятные побочные явления<sup>9</sup> были зарегистрированы в одном случае

<sup>7</sup>Период вымывания (период отмены, отмывочный период) — Washout period — стадия в перекрестном испытании, при которой одно лечение отменяется перед назначением следующего. Необходимость периодов отмены обусловлена тем, что вмешательство, назначенное первым, после его прекращения может влиять на исход в течение некоторого времени. Вводный период до начала испытания иногда тоже называют периодом вымывания, если было прервано какое-либо лечение, которое больным проводили до включения их в испытание (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>8</sup>ИТТ [Intention-to-treat (analysis)] — анализ в соответствии с намерением применить вмешательство (анализ в соответствии с протоколом) — подразумевает, что все участники испытания анализируются в соответствии с тем, к какой группе вмешательства они были отнесены, независимо от того, было проведено это вмешательство или нет. Такой анализ предпочтителен для оценки действительности (реальной эффективности), так как отражает несоблюдение участником режима лечения или изменения лечения, что нередко отмечают в повседневной практике, а также потому, что исключение участников испытания из анализа создает риск систематической ошибки, связанной с отсевами (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>9</sup>Побочное явление (Adverse Event) — любые неблагоприятные клинические проявления, выявленные у больного или испытуемого, которому был введен лекарственный препарат, независимо от наличия

в группе плацебо (учащение рвоты) и в 3 случаях в группе Иберогаста (эзофагит, диарея, острый бронхит с бронхообструкцией). Однако установить четкую причинно-следственную связь между активным лечением и возникновением побочных явлений не удалось ни в одном случае. Значимых различий между группами в отношении лабораторных показателей не отмечали.

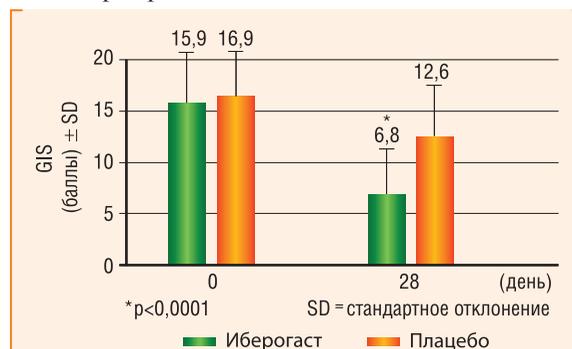


Рис. 2. Эффективность Иберогаста у пациентов с ФД в исследовании D. Buchert (1994)

### Плацебо-контролируемое клиническое испытание II фазы при функциональной (неязвенной) диспепсии (Madisch A. et al., 2001; Saller R. et al., 2002)

**Участники:** 60 пациентов с ФД (38 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 25 до 70 лет (средний возраст — 46,8 года).

**Продолжительность исследования:** период вымывания — 1 нед; период вмешательства — 4 нед.

**Дозировка:** по 20 капель 3 раза в сутки (Иберогаст, STW 5-S или плацебо).

#### Оценки исходов вмешательства

##### Основная

##### Эффективность

Динамика показателей GIS (через 2 и 4 нед вмешательства).

##### Дополнительные

##### Эффективность и переносимость, безопасность

Оценка эффективности и переносимости врачами и пациентами, учет побочных явлений и лабораторных данных.

#### Основные результаты

**Эффективность.** По сравнению с плацебо Иберогаст оказывает клинически значимое уменьшение показателей GIS через 2 и 4 нед лечения ( $p < 0,001$ ) (рис. 3).

**Переносимость и безопасность.** Переносимость в группе Иберогаста была лучше по сравнению с плацебо ( $p = 0,019$ ). У одного пациента в группе Иберогаста было зарегистрировано побочное явление, возможно связанное с приемом препарата (легкая проходящая тошнота). Один пациент из группы плацебо выбыл из исследования в связи с неэффективностью вмешательства.

Поскольку устойчивого улучшения показателей GIS удавалось быстрее достичь при применении Иберогаста по сравнению с исследовательским препаратом

причинно-следственной связи с его применением. Таким образом, побочным явлением могут быть любой нежелательный или непредвиденный симптом (включая патологические изменения показателей лабораторных исследований), жалоба или заболевание, которое совпадает по времени с применением исследуемого лекарственного препарата, независимо от наличия причинно-следственной связи с его применением (Ефимцева Т.К. и др., 2002).

STW 5-S (в частности в отношении такого симптома как тошнота), сделан дополнительный вывод об аддитивном терапевтическом эффекте экстракта иберийки горькой в отношении симптомов диспепсии.

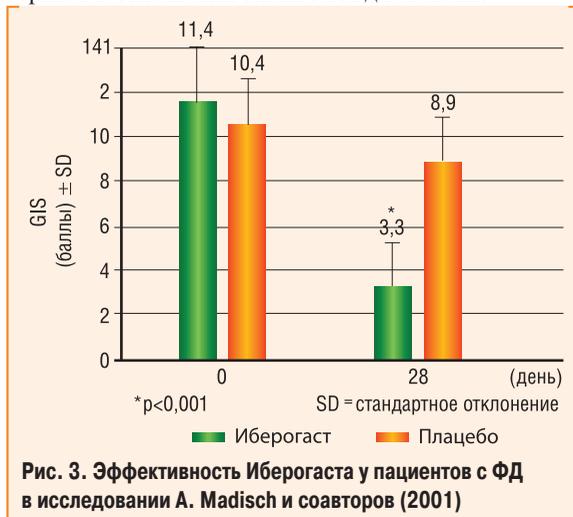


Рис. 3. Эффективность Иберогаста у пациентов с ФД в исследовании A. Madisch и соавторов (2001)

**Эффективность Иберогаста по сравнению с цизапридом при ФД** (Rosch W. et al., 2002; Saller R. et al., 2002)

**Участники:** 186 пациентов обоего пола в возрасте от 19 до 79 лет (средний возраст — 45,5 года) с дискинетическим вариантом ФД.

**Продолжительность исследования:** период вымывания — 1 нед; период вмешательства — 4 нед; период последующего наблюдения<sup>10</sup> — 6 мес.

**Дозировка:** по 20 капель 3 раза в сутки (Иберогаст, STW 5-II).

#### Оценки исходов вмешательства

##### Основная

##### Эффективность

Динамика показателей GIS.

##### Дополнительные

##### Эффективность и переносимость, безопасность

Оценка эффективности и переносимости врачами и пациентами, время до наступления улучшения и динамика суммарной оценки выраженности симптомов в ходе лечения (анализ дневников пациентов), параметры безопасности — учет побочных явлений и лабораторных данных.

#### Основные результаты

**Эффективность.** Подтверждена гипотеза о сопоставимости (non-inferiority) эффектов Иберогаста и цизаприда, то есть об эквивалентной эффективности препаратов при лечении пациентов с дискинетическим вариантом ФД.

В популяции ИТТ (183 пациента) суммарное значение GIS в результате лечения уменьшилось с 14,3 до 2,9 баллов в группе Иберогаста и с 14,0 до 3,9 баллов в группе цизаприда. В популяции «валидных случаев» (137 пациентов) среднее значение GIS в результате лечения уменьшилось с 14,3 до 2,3 балла в группе Иберогаста (43 пациента) и с 14,5 до 3,6 балла в группе цизаприда (45 пациентов) (рис. 4). Эти улучшения показателей GIS были клинически значимыми и свидетельствовали об эффективности терапевтических вмешательств.

<sup>10</sup>Последующее наблюдение — Follow-up — определение исходов вмешательства через один или несколько определенных сроков после его окончания (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

Статистически значимых различий в отношении общей оценки эффективности лечения врачами и пациентами выявлено не было. Вместе с тем оценки «очень хорошо», «хорошо» и «лучше» чаще отмечали в группе Иберогаста по сравнению с группой цизаприда ( $p=0,127$ ). Такую же тенденцию (в пользу тестируемого препарата) выявлено и в популяции «валидных случаев» при анализе оценок врачей и пациентов ( $p=0,017$  и  $p=0,062$  соответственно).

Статистически значимых различий между препаратами в отношении времени до наступления отчетливого или устойчивого улучшения выявлено не было.

Отсутствие рецидивов заболевания в течение 6 мес периода последующего наблюдения, как правило, отмечали среди пациентов, у которых было зафиксировано отсутствие симптомов к концу периода лечения (в группе Иберогаста — у 16 из 21 пациента, в группе цизаприда — у 12 из 15 пациентов; без статистически значимых различий).

**Безопасность.** В целом, по причине возникновения побочных явлений из группы цизаприда выбыло 3 пациента, из группы Иберогаста — 2 пациента. Что касается последних двух пациентов, установлена возможная причинно-следственная связь с лечением в отношении головокружения и тошноты и вероятная — спазмов желудка. Серьезных побочных явлений<sup>11</sup> зарегистрировано не было.

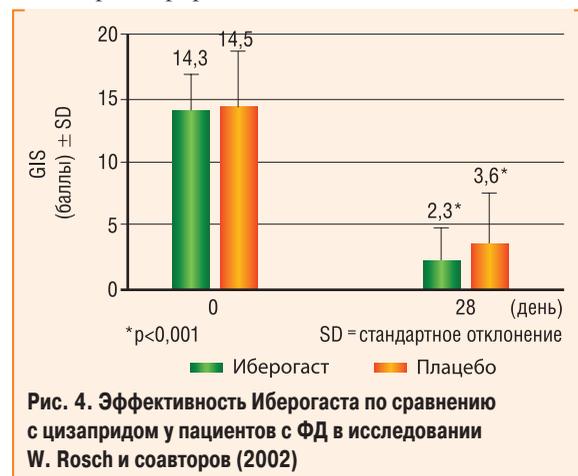


Рис. 4. Эффективность Иберогаста по сравнению с цизапридом у пациентов с ФД в исследовании W. Rosch и соавторов (2002)

**Эффективность и переносимость фитопрепарата STW 5 по сравнению с плацебо у пациентов с ФД** (von Arnim U. et al., 2004, 2007)

**Участники:** 315 пациентов обоего пола с ФД.

**Продолжительность исследования:** период вымывания — 1 нед; период вмешательства — 8 нед.

**Дозировка:** по 20 капель 3 раза в сутки (Иберогаст или плацебо).

#### Оценки исходов вмешательства

##### Основная

##### Эффективность

<sup>11</sup>Серьезное побочное явление или серьезная побочная реакция на лекарственный препарат (Serious Adverse Event (SAE) or Serious Adverse Drug Reaction (Serious ADR)) — любые неблагоприятные клинические проявления, которые независимо от дозы лекарственного средства приводят к смерти; представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или продления срока госпитализации; приводят к стойкой или выраженной нетрудоспособности/инвалидности; являются врожденной аномалией/пороком развития (Ефимцева Т.К. и др., 2002).

Динамика показателей GIS (через 2, 4 и 8 нед лечения).

#### Дополнительные

*Эффективность и переносимость, безопасность*

Оценка эффективности и переносимости врачами и пациентами, учет побочных явлений и лабораторных данных.

#### Основные результаты

В целом 315 пациентов завершили исследование (популяция для оценки безопасности — **safety population**). Из них 158 получали лечение STW 5 (Иберогаст) и 157 — плацебо. Популяция ИТТ включала 308 пациентов. Количество выбывших из испытания было одинаковым в обеих группах. Суммарное значение GIS к 56-му дню лечения уменьшилось в группе Иберогаста на  $6,9 \pm 4,8$  балла, в группе плацебо — на  $5,9 \pm 4,3$  балла ( $p < 0,05$ ) (рис. 5).

Оценки переносимости и параметры безопасности были сопоставимыми в обеих группах.

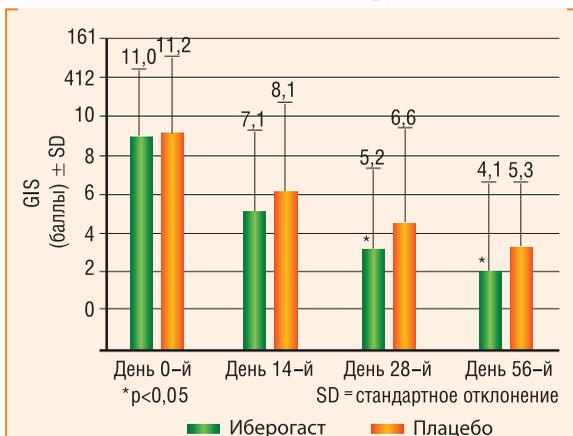


Рис. 5. Эффективность Иберогаста у пациентов с ФД в исследовании U. von Arnim и соавторов (2004)

**Плацебо-контролируемое клиническое испытание III фазы при СРК** (Madisch A. et al., 2000a, b, 2004; Saller R. et al., 2002)

**Участники:** 208 пациентов (124 женщины и 84 мужчины) с подтвержденным диагнозом СРК (длительность заболевания более 3 мес). Средний возраст в группе Иберогаста — 43,6 года.

**Продолжительность исследования:** период вымывания — 1 нед; период вмешательства — 4 нед.

**Дозировка:** по 20 капель 3 раза в сутки (Иберогаст, STW 5-II, моноэкстракт иберийки горькой или плацебо).

#### Оценки исходов вмешательств

##### Основные

##### Эффективность

1. Динамика показателей шкалы оценки выраженности абдоминального симптомокомплекса — абдоминального профиля.

2. Динамика среднего значения индекса абдоминальной боли (сформированного на основе 7 отдельных симптомов: боль в эпигастральной области слева/справа, боль внизу живота слева/справа, колики, боль в области изгиба ободочной кишки слева/справа).

##### Дополнительные

*Эффективность и переносимость, безопасность*

Общая (в конце лечения) оценка эффективности и переносимости врачами и пациентами, учет побоч-

ных явлений, параметров витальных функций и лабораторных данных.

#### Основные результаты

Данные всех 208 участников испытания были включены в анализ переносимости и безопасности. Один пациент был исключен из ИТТ-анализа эффективности (отсутствие оценок вмешательства в ходе исследования). Четыре пациента были исключены из анализа эффективности в популяции «валидных случаев» по причине выбывания из исследования.

##### Эффективность

В отношении обоих основных критериев оценки эффективности вмешательств (абдоминальный профиль и индекс абдоминальной боли) было показано, что к концу периода лечения Иберогаст статистически значительно превосходит плацебо ( $p < 0,0004$ ; в популяции ИТТ — соответственно  $p = 0,001$  и  $p = 0,0009$ ). Ремиссию симптомов отметили примерно у 60% пациентов в группе Иберогаста и примерно у 35% в группе плацебо.

##### Переносимость и безопасность

Статистически значимых различий в отношении переносимости между группой Иберогаста и плацебо выявлено не было. Переносимость Иберогаста была оценена 98% исследователей и 94% пациентов в качестве очень хорошей и хорошей. Побочные реакции<sup>12</sup> при лечении Иберогастом зарегистрированы в одном случае (запор, не требующий лечения). Значимых различий между 4 группами вмешательства в отношении параметров витальных функций и лабораторных показателей выявлено не было.

#### Метаанализы и систематические обзоры

Представленные в предыдущем разделе результаты рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о клинической эффективности препарата Иберогаст при функциональных желудочно-кишечных расстройствах. Однако известно, что результаты отдельных испытаний могут варьировать в отношении статистической значимости терапевтического эффекта исследуемого препарата по сравнению с контролем. Систематические обзоры и метаанализы объединенных результатов рандомизированных клинических испытаний позволяют получить сведения о суммарном (общем) эффекте терапевтического вмешательства (при условии сопоставимости методологических подходов отдельных исследований) и предоставляют дополнительную доказательную информацию в отношении эффективности, переносимости и безопасности изучаемого лекарственного средства.

<sup>12</sup>При проведении клинических испытаний все нарушения, вызываемые передозировкой, злоупотреблением медикаментами или лекарственной зависимостью, а также взаимодействием с любыми другими веществами, должны считаться побочными реакциями (*Adverse Drug Reaction*). Термин «связанные с введением лекарственного препарата» означает, что существует хотя бы минимальная вероятность причинно-следственной связи между лекарственным средством и побочным явлением (Ефимцева Т.К. и др., 2002).

В отношении зарегистрированного лекарственного препарата этот термин означает отрицательную или непредвиденную реакцию, связанную с введением лекарственного препарата в обычных дозах, используемых для профилактики, диагностики или лечения заболевания, или в целях модификации физиологических функций (Ефимцева Т.К. и др., 2002).

Ниже представлены основные результаты выполненных к настоящему времени метаанализов данных современных рандомизированных клинических испытаний препарата Иберогаст (табл. 6).

Таблица 6

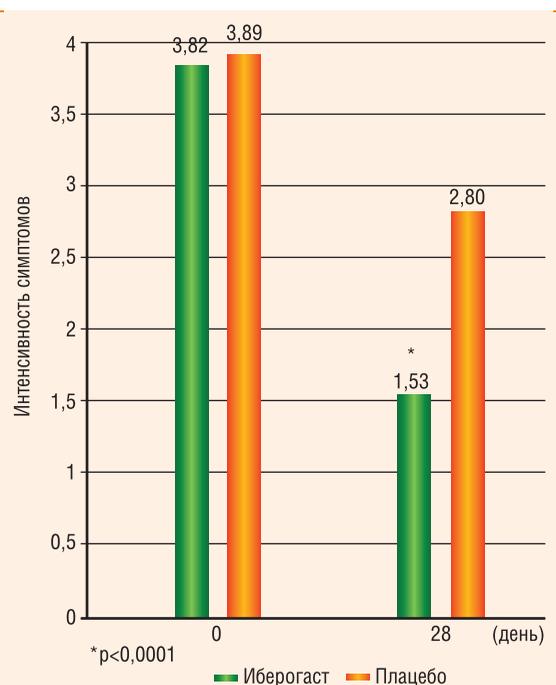
**Метаанализы клинических испытаний с применением препарата Иберогаст**

Автор/год	Название	Дизайн	Количество пациентов	Цель
Schnitker J., Schöneberg G., 2000	Эффекты Иберогаста при симптомах, обусловленных повышенной кислотностью желудочного сока:	Метаанализ данных в подгруппах пациентов	174	Эффективность Иберогаста при наличии жалоб, связанных с повышенной кислотностью желудочного сока
Gundermann K.J. et al., 2003, 2004a	Эффективность растительного препарата у пациентов с ФД. Метаанализ результатов двойных слепых рандомизированных клинических исследований	Метаанализ	388	Суммарный терапевтический эффект Иберогаста
Melzer J. et al., 2004b	Метаанализ: фитотерапия при ФД с применением растительного препарата STW 5 (Иберогаст)	Метаанализ	273	Суммарный терапевтический эффект Иберогаста в отношении доминирующего симптомокомплекса

**Эффективность Иберогаста при симптомах, обусловленных повышенной кислотностью желудочного сока**

Из общей популяции пациентов 4 плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований (n=315) авторами метаанализа (Schnitker J., Schöneberg G., 2000) были отобраны 174 пациента с симптомами, обусловленными повышенной кислотностью желудочного сока.

**Эффективность.** В результате метаанализа объединенных данных этой подгруппы пациентов было установлено, что спустя 4 нед лечения Иберогастом суммарная выраженность таких симптомов (отрыжка кислым, изжога, ретростернальный дискомфорт) уменьшается в значительной степени (с 3,8 до 1,5 баллов) по сравнению с плацебо (с 3,9 до 2,8 баллов) (рис. 6). В группе Иберогаста также была отмечена редукция отдельных симптомов, особенно симптомов псевдорефлюкса, а также гастралгии, тошноты и потери аппетита. Общий терапевтический



**Рис. 6. Эффективность Иберогаста при симптомах, обусловленных повышенной кислотностью желудочного сока. Данные метаанализа J. Schnitker и G. Schöneberg (2000)**

эффект Иберогаста при язвенноподобном варианте ФД был статистически значимым ( $p < 0,0001$ ).

Переносимость Иберогаста в общей популяции пациентов 4 проанализированных испытаний была оценена как «хорошая» и «очень хорошая» в 92,6% случаев (Saller R. et al., 2002).

**Эффективность Иберогаста у пациентов с ФД**

В метаанализ К.Ж. Gundermann и соавторов (2003, 2004a) были включены данные 4 рандомизированных двойных слепых контролируемых многоцентровых клинических испытаний препарата Иберогаст у пациентов с ФД. Отдельные клинические испытания были сопоставимыми в отношении продолжительности периода лечения (4 нед), дозировки препарата (по 20 капель 3 раза в сутки), а также состава пациентов и методов исследования. Основной оценкой исходов во всех испытаниях было изменение показателей соответствующей шкалы GIS в ходе вмешательства при одинаковых условиях оценки.

В результате метаанализа данных 196 пациентов, получавших Иберогаст, и 192 участников контрольной группы (плацебо или цизаприд) были установлены отчетливый терапевтический эффект Иберогаста при ФД ( $p < 0,0001$ ), а также очень хорошая его переносимость. Таким образом, метаанализ результатов современных клинических испытаний подтверждает положительный опыт клинического применения Иберогаста при лечении ФД.

**Фитотерапия при ФД с применением**

**растительного препарата STW 5 (Иберогаст)**

В метаанализе J. Melzer и соавторов (2004b) акцент был сделан на оценку суммарной терапевтической эффективности Иберогаста в отношении доминирующего симптомокомплекса у пациентов с ФД.

**Эффективность.** По данным анализа объединенных данных 3 плацебо-контролируемых испытаний,

которые соответствовали критериям включения в метаанализ, терапевтическая эффективность Иберогаста ( $n=138$ ) была значительно выше по сравнению с плацебо ( $n=135$ ) в отношении доминирующего симптомокомплекса у пациентов с ФД (в результате лечения полное отсутствие или легкая выраженность доминирующих симптомов заболевания зарегистрированы соответственно у 83 из 138 (60%) пациентов в группе Иберогаста и у 33 из 135 (24%) — плацебо;  $p=0,001$ ; отношение шансов<sup>13</sup> — 0,22; 95% доверительный интервал<sup>14</sup> — 0,11–0,47) (рис. 7). В четвертом рандомизированном контролируемом испытании с активным контролем было установлено отсутствие значимых различий между терапевтическими эффектами STW 5 и цизаприда.

**Безопасность.** В отношении побочных явлений различий между группой активного лечения и плацебо выявлено не было. Серьезных побочных явлений не отмечали.

Авторы метаанализа делают вывод о том, что с точки зрения эффективности и безопасности Иберогаст является действенной терапевтической опцией при выборе фитопрепарата для лечения пациентов с ФД.

**Иберогаст — современный фитотерапевтический комбинированный растительный препарат для лечения функциональных расстройств ЖКТ (диспепсия, СРК): от фитомедицины к «доказательной фитотерапии».**

#### Систематический обзор

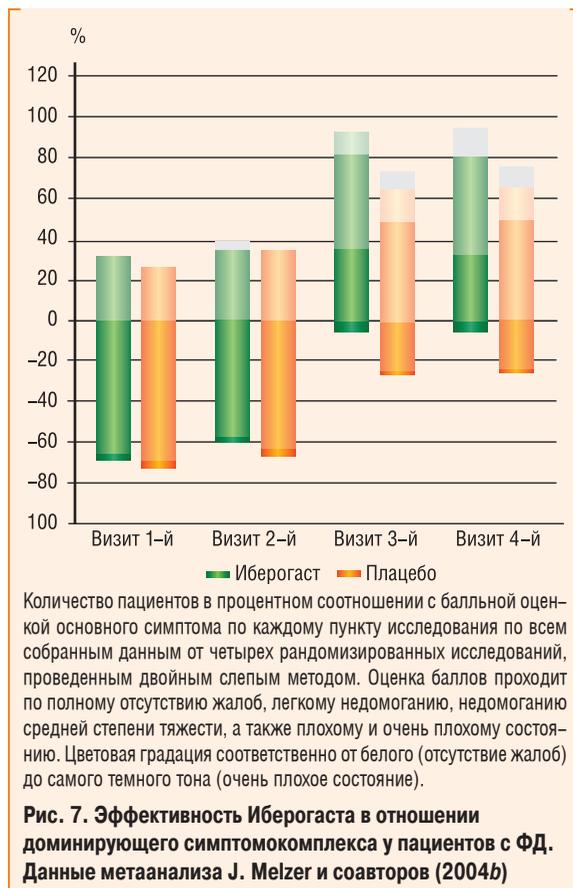
Этот систематический обзор R. Saller и соавторов (2002) является наиболее полным описательным анализом результатов экспериментальных, клинических, обсервационных и других исследований препарата Иберогаст, проведенных с января 1970 по сентябрь 2002 гг.

Авторы отмечают высокую терапевтическую эффективность Иберогаста — статистически значимую по сравнению с плацебо при лечении пациентов с ФД и сопоставимую с таковой синтетических пропульсантов (метоклопрамида<sup>15</sup> и цизаприда) у пациентов с ФД, а также благоприятный профиль безопасности препарата. Важным преимуществом Иберогаста авторы также считают отсутствие влияния на центральную нервную систему («точкой приложения» препарата является ЖКТ и нервная система кишечника).

<sup>13</sup>Отношение шансов (ОШ) — Odds ratio (OR) — наступление события в экспериментальной группе (группе вмешательства) к шансам наступления события в контрольной группе. Шанс — это отношение числа лиц в группе, у которых данное событие наступило, к числу лиц, у которых данное событие не наступило. Так, если в группе из 100 человек частота события составляет 0,20, это значит, что у 20 из них событие наступило, а у 80 — не наступило, и шанс составит 20/80 или 0,25. ОШ, равное единице, свидетельствует об отсутствии различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов ОШ менее единицы подтверждает эффективность вмешательства, направленного на снижение риска этого исхода (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>14</sup>Доверительный интервал (ДИ) — Confidence interval (CI) — область, в пределах которой «истинная» величина (например величина эффекта вмешательства) располагается с определенной степенью вероятности (например 95 или 99%) (Спасокукоцкий А.Л. (ред.-сост.), 2001).

<sup>15</sup>Специфический блокатор допаминовых (D<sub>2</sub>) и серотониновых (5-HT<sub>2</sub>) рецепторов; согласно классификационной системе АТС относится к группе A03F — «Стимуляторы перистальтики (пропульсанты)» (Компендум 2006 — лекарственные препараты, 2006).



#### *Iberis amara L. и Иберогаст при ФД: результаты систематического обзора*

J. Melzer и соавторы (2004a) выявили статистически достоверное и клинически значимое уменьшение выраженности симптомов ФД (по шкале GIS) при применении Иберогаста в 3 плацебо контролируемых испытаниях и в одном испытании с активным контролем (595 пациентов). Подтверждение терапевтической эффективности препарата авторы также нашли в одном обсервационном исследовании (с участием 2267 пациентов).

Выводы авторов метаанализа следующие: существующие доказательства свидетельствуют о том, что фитотерапевтический препарат Иберогаст эффективен в редукции симптомов диспепсии, а его применение не сопровождается возникновением побочных реакций со стороны центральной нервной системы.

#### **Растительные лекарственные средства для лечения СРК. Систематический обзор Кокрановского сотрудничества**

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration, <http://www.cochrane.org>)<sup>16</sup> — чрезвычайно авторитетная международная организация, цель которой — помощь в принятии основанных на достоверной информации решений по вопросам здоровья.

<sup>16</sup>Подробнее о Кокрановском сотрудничестве см. «Укр. мед. часопис», 2000, 6(20): 6–15 ([http://www.umj.com.ua/pdf/20/umj\\_20\\_1033.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/20/umj_20_1033.pdf)). Глоссарий Кокрановского сотрудничества см. «Укр. мед. часопис», 2001, 1(21): 115–135 ([http://www.umj.com.ua/pdf/21/umj\\_21\\_1065.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/21/umj_21_1065.pdf)) [см. также: <http://www.cochrane.ru/cochrane/glossary.htm>; Higgins J.P.T., Green S. (Eds) (2005) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.5 [updated May 2005]* (<http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>)].

Для этого Кокрановское сотрудничество занимается подготовкой, обновлением и обеспечением доступности систематических обзоров о пользе и риске медицинских вмешательств.

В систематический обзор Кокрановского сотрудничества, посвященный лечению СРК растительными средствами (Liu J.P. et al., 2006), были включены 75 рандомизированных клинических испытаний с участием 7957 пациентов с СРК. Несмотря на недостатки многих исследований методологического характера, требующих проведения дальнейших исследований в этой области, авторы обзора делают вывод о перспективности лекарственных средств растительного происхождения при лечении СРК.

Наряду с другими растительными средствами в этот обзор включены испытания с применением препарата STW 5 (Иберогаст) и исследовательского препарата STW 5-II. В результате их применения установлено статистически значимое (по сравнению с плацебо) уменьшение выраженности симптомов заболевания при отсутствии серьезных побочных явлений.

### Обсервационные и ретроспективные исследования.

#### Опыт применения у детей

Для принятия обоснованных решений во врачебной практике чрезвычайно важное значение имеют сведения, полученные не только в рандомизированных клинических испытаниях, но и в ходе неэкспериментальных (обсервационных) исследований. К последним относятся так называемые постмаркетинговые исследования (postmarketing surveillance), или клинические испытания IV фазы, а также различные методики отчетов. Такие наблюдательные исследования проводятся после лицензирования (регистрации) лекарственного препарата с целью получить более подробную информацию прежде всего о его безопасности, а также эффективности (Gough S., 2005; Мальцев В.И. и соавт., 2006).

Так, в отличие от клинических испытаний II и III фазы (жесткий дизайн которых обуславливает включение в исследование ограниченного количества пациентов определенной категории со строго обозначенными характеристиками заболевания), постмаркетинговые исследования позволяют оценить влияние на эффективность и безопасность препарата неточной дозы или сочетанного применения с другими средствами, что могут отмечать в условиях повседневной медицинской практики, а также выявить серьезные побочные явления, не отмеченные до появления препарата на фармацевтическом рынке.

Параллельно с решением вопросов безопасности проведение постмаркетингового наблюдения дает возможность проследить, насколько эффективность препарата, установленная в результате проведения тщательно контролируемой III фазы клинических испытаний, соотносится с улучшением клинического состояния по данным врачей и пациентов.

Ниже достаточно подробно представлены основные результаты крупномасштабных наблюдательных

и ретроспективных исследований препарата Иберогаст, проведенных в Германии на больших популяциях пациентов вне рамок экспериментальных исследований, то есть в условиях повседневной медицинской практики (табл. 7).

**Таблица 7**

**Обсервационные и ретроспективные исследования с применением препарата Иберогаст**

Автор/год	Название	Дизайн	Количество пациентов	Цель
Klein-Galczinsky C., Sassin I., 1999	Эффективность и переносимость Иберогаста при лечении пациентов с СРК	Обсервационное исследование (постмаркетинговое наблюдение)	2548	Эффективность и переносимость Иберогаста в условиях общей врачебной практики
Sassin I., Buchert D., 2000	Эффективность и переносимость растительного препарата Иберогаст при лечении пациентов с ФД		2267	
Hanisch J. et al., 2005	Эффективность и безопасность STW 5 по сравнению с метоклопрамидом (перорально) при лечении пациентов с ФД в условиях общей врачебной практики	Ретроспективное фармакоэпидемиологическое когортное исследование	961	Эффективность и переносимость Иберогаста по сравнению с метоклопрамидом
Leichtle K., 1999	Отчет об опыте применения Иберогаста у детей	Ретроспективное исследование	40 961	Эффективность, переносимость, безопасность и дозирование Иберогаста у детей в возрасте до 12 лет
Gundermann K.-J. et al., 2004b	Функциональная диспепсия у детей – ретроспективное исследование с применением фитопрепарата		2350	

#### Эффективность и переносимость Иберогаста при СРК

С июня 1998 по февраль 1999 гг. проходило крупное обсервационное исследование (Klein-Galczinsky C., Sassin I., 1999), в котором принимали участие 2548 пациентов с СРК (средний возраст — 48,9 года; 66,8% — женщины). Средняя продолжительность лечения составляла 4 нед. Подавляющее большинство участников (94%) принимали Иберогаст в рекомендуемой дозе — по 20 капель 3 раза в сутки. У 76 (3%) пациентов доза препарата была повышена до 30 капель 3 раза в сутки.

**Эффективность.** В целом, в течение периода лечения было зарегистрировано существенное уменьшение выраженности всех симптомов заболевания. Эффективность лечения была оценена как «очень хорошая» и «хорошая» в 80% случаев. Отсутствие ощутимого терапевтического эффекта зарегистрировано примерно у 2% пациентов.

**Переносимость.** В отношении переносимости оценки «очень хорошая» и «хорошая» были зарегистрированы у 95% пациентов. Побочные явления зарегистрированы лишь у одного пациента, однако их причинно-следственная связь с приемом препарата расценена как маловероятная (Saller R. et al., 2002).

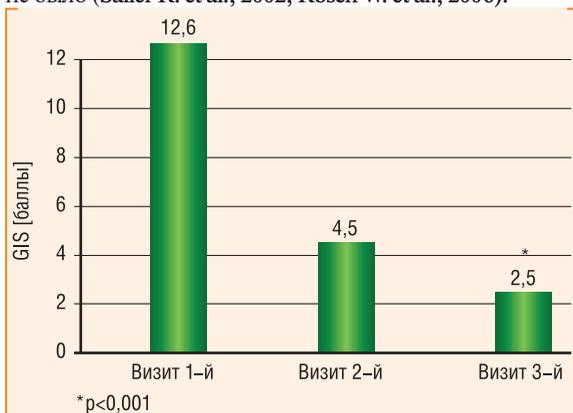
**Эффективность и переносимость Иберогаста при ФД**

Крупное наблюдательное исследование по изучению эффектов Иберогаста при лечении пациентов с ФД в условиях общей врачебной практики (Sassin I., Buchert D., 2000) было проведено с октября 1996 по август 1997 г. В исследовании приняли участие 2267 пациентов (средний возраст — 46,7 года). Подавляющее большинство пациентов (n=2043; 90%) принимали препарат в рекомендуемой дозе (по 20 капель 3 раза в сутки); у 78 пациентов доза была повышена до 30 капель 3 раза в сутки, а у 3 пациентов — до 30 капель 4 раза в сутки.

Эффективность препарата оценивали по динамике показателей шкалы GIS — до начала лечения (визит 1-й), затем через 2 нед после начала приема препарата (визит 2-й) и в заключение через 4 нед лечения (визит 3-й).

**Эффективность.** У 27% пациентов уже через неделю после начала лечения было отмечено отсутствие симптомов заболевания, в связи с чем дальнейшего приема препарата не требовалось. Как в отношении всей группы участников, так и отдельных подгрупп пациентов выявлена статистически значимая (p<0,001) редукция симптомов заболевания по данным GIS (рис. 8). Уменьшение суммарного показателя шкалы составило в среднем 78% (через 2 нед лечения — 56,6%, в конце лечения — 81,6%). В целом, на очень хорошую и хорошую эффективность Иберогаста указали 84% врачей.

Переносимость Иберогаста была оценена 95% опрошенных врачей как «очень хорошая» и «хорошая». На протяжении всего периода наблюдения было зарегистрировано лишь одно побочное явление, не связанное с приемом препарата. Неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами зарегистрировано не было (Saller R. et al., 2002; Rosch W. et al., 2006).



**Рис. 8. Эффективность Иберогаста у пациентов с ФД по данным наблюдательного исследования I. Sassin и D. Buchert (2000)**

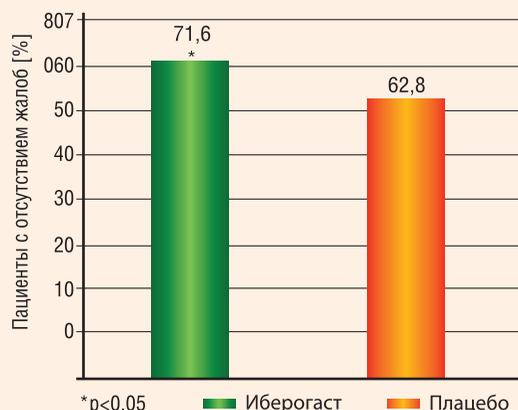
**Эффективность и переносимость Иберогаста по сравнению с метоклопрамидом**

На 111 конгрессе терапевтов, проходившем в Висбадене в 2005 году, были представлены результаты крупного ретроспективного фармакоэпидемиологического когортного исследования эффектов лечения Иберогастом по сравнению с метоклопрамидом (Hanisch J. et al., 2005). В анализ были включены данные 961 пациента с ФД, которые принимали препарат STW 5 (Иберогаст) или метоклопрамид (перорально)

в рекомендуемой дозе. Первичный целевой критерий (основная оценка исходов вмешательства) — количество пациентов, избавившихся в ходе лечения от симптомов заболевания (эффективность лечения). Вторичные целевые критерии — продолжительность нетрудоспособности в ходе лечения (эффективность вмешательства), оценка переносимости, регистрация побочных явлений (безопасность вмешательства).

**Эффективность.** Значительно более высокая и статистически значимая (p<0,05) доля пациентов, избавившихся в ходе лечения от симптомов заболевания, была выявлена в группе Иберогаста (71,6%) по сравнению с группой метоклопрамида (62,8%) (рис. 9). Продолжительность нетрудоспособности у пациентов, принимавших Иберогаст, была значимо (p<0,001) меньше (в среднем 1 день), чем при приеме метоклопрамида (в среднем 3 дня).

**Переносимость.** Значительно большее количество врачей оценили переносимость Иберогаста как очень хорошую (90,0%) по сравнению с метоклопрамидом (70,6%). При лечении Иберогастом побочных явлений зарегистрировано не было. При лечении метоклопрамидом побочные явления отмечены у 5 пациентов (в основном со стороны центральной нервной системы — головокружение) (Rosch W. et al., 2006).



**Рис. 9. Эффективность Иберогаста по сравнению с метоклопрамидом у пациентов с ФД по данным фармакоэпидемиологического исследования J. Hanisch и соавторов (2005)**

**Опыт применения Иберогаста при лечении детей в возрасте до 12 лет**

В ретроспективном исследовании К. Leichtle (1999) представлен анализ отчетов 91 врача общей практики по результатам применения Иберогаста у 40 961 пациента детского возраста (до 12 лет) на протяжении 1975–1997 г. Возраст детей учитывался по четырем группам (до 3 мес, от 3 мес до 3 лет, от 3 до 6 лет, 6–12 лет). 99,2% детей получали препарат 3 раза в сутки, 0,8% — 2 раза в сутки. В 31,5% случаев Иберогаст назначали по 10 капель 3 раза в сутки. Эффективность Иберогаста оценивалась на основании 4-балльной шкалы. Основные результаты: 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 (рис. 10) (Saller R. et al., 2002).

О высокой эффективности и безопасности Иберогаста при лечении функциональных желудочно-

кишечных расстройств у детей также свидетельствуют результаты другого исследования аналогичного дизайна, авторы которого проанализировали отчеты о применении препарата у 2350 детей в возрасте до 12 лет (Gundermann K.-J. et al., 2004b).

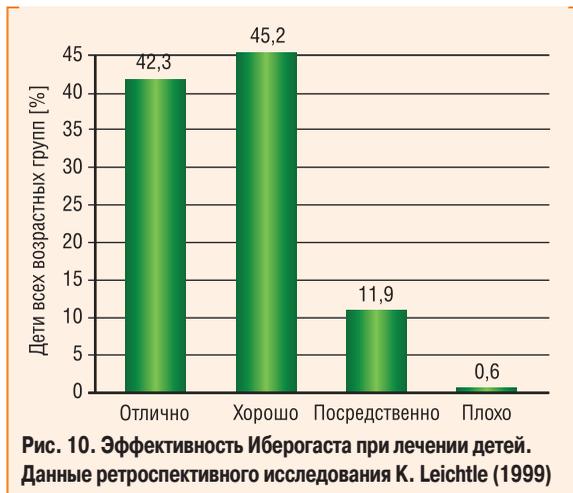


Рис. 10. Эффективность Иберогаста при лечении детей. Данные ретроспективного исследования К. Leichter (1999)

**Безопасность.** Обобщая данные этих двух крупных ретроспективных исследований, W. Rosch и соавторы (2006) отмечают отсутствие побочных явлений, которые могли быть связаны с приемом Иберогаста, а также случаев неблагоприятного лекарственного взаимодействия.

В заключение раздела, посвященного обзорным исследованиям (главной задачей которых является мониторинг безопасности лекарственных средств), уместно привести еще несколько фактов из обзорной работы W. Rosch и соавторов (2006). Иберогаст применяется для лечения различных желудочно-кишечных расстройств более 40 лет. Со времени появления на фармацевтическом рынке Германии более 20 000 000 (!) пациентов принимали препарат. При этом зарегистрировано всего 18 (!) спонтанных сообщений о возникновении побочных явлений, возможно или вероятно связанных с приемом препарата.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Украине зарегистрирован новый комбинированный фитофармацевтический препарат Иберогаст (компания «Бионорика АГ»), в состав которого входят 9 экстрактов лекарственных растений (иберийка горькая, корень дягиля, цветки ромашки, плоды тмина, плоды расторопши, листья мелиссы, листья мяты перечной, трава чистотела, корни солодки).

Препарат показан для лечения пациентов с ФД, нарушениями перистальтики ЖКТ, а именно СРК, спазмами желудка, а также в качестве вспомогательного средства для симптоматического лечения гастрита и пептической язвы желудка и двенадцатиперстной кишки.

Согласно данным экспериментальных исследований, Иберогаст оказывает специфическое — двойное — действие на моторику желудка (в зависимости от отдела): при чрезмерной сократительной способности тела и дна желудка оказывает спазмолитическое, а в случае снижения сократительной активности антрума — стимулирующее действие.

Препарат оказывает двойное (корректирующее) действие на моторику ЖКТ — в нестимулированных или слабостимулированных отделах повышает тонус, в чрезмерно стимулированных оказывает спазмолитическое действие.

Иберогаст снижает висцеральную гиперчувствительность.

В реализации эффектов препарата важное значение имеет его способность связываться с серотониновыми (5-НТ<sub>4</sub> и 5-НТ<sub>3</sub>), опиоидными и мускариновыми (M<sub>3</sub>) рецепторами, а также влияние на электрофизиологические процессы в ЖКТ.

Иберогаст повышает концентрацию простагландинов и муцина, защищающих слизистую оболочку, и снижает концентрацию лейкотриенов, повреждающих слизистую оболочку. Благодаря этим и ряду других эффектов препарат оказывает антиульцерогенное (гастропротективное) действие.

Препарат оказывает противовоспалительное, антиоксидантное, ветрогонное, а также антибактериальное действие (в отношении *Helicobacter pylori*).

Таким образом, Иберогаст обладает широким спектром действия, который отвечает современной концепции многоцелевой терапии, особенно перспективной при лечении таких гетерогенных в этиопатогенетическом плане заболеваний, как ФД и СРК.

Терапевтическая эффективность и безопасность препарата доказаны в многочисленных клинических исследованиях, проведенных в соответствии с критериями надлежащей клинической практики. Хорошую переносимость и безопасность препарата подтверждают также результаты крупномасштабных наблюдательных исследований и более чем 40-летний опыт применения.

В заключение уместно привести мнение авторов наиболее полного на сегодняшний день систематического обзора по препарату (Saller R. et al., 2002), которые, пожалуй, наиболее весомо оценили его роль и его место в терапии функциональных расстройств ЖКТ. Так, уникальный двойной механизм действия, доказанная эффективность, а также хорошая переносимость и без сомнения высокая безопасность позволяют рассматривать Иберогаст в качестве препарата первого выбора при лечении функциональных желудочно-кишечных заболеваний и их отдельных симптомов.

## ЛИТЕРАТУРА

Васильев Ю.В. (2004) Функциональная диспепсия, хронический гастрит: лечение больных. Гастроэнтерология (Приложение к журналу Consilium Medicum), 6(6): 381–385 ([http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04\\_06/381.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/consilium/04_06/381.shtml)).

Ефимцева Т.К., Спасокукоцкий А.Л., Миронова О.В. (ред.-сост.) (2002) Надлежащая клиническая практика. Глоссарий. Укр. мед. часопис, 2(28): 129–160 ([http://www.umj.com.ua/pdf/28/umj\\_28\\_slovar.pdf](http://www.umj.com.ua/pdf/28/umj_28_slovar.pdf)).

Компендиум 2006 — лекарственные препараты (2006) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2270 с., с. Л-536.

Маев И.В., Чермушкин С.В. (2007) Синдром раздраженного кишечника. Римские критерии III. Гастроэнтерология (Приложение к журналу «Consilium Medicum»), 9(1): 29–34 ([http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/07\\_01/29.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/07_01/29.shtml)).

- Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б., Коваленко В.Н.** (ред.) (2006) Клинические испытания лекарств. 2-е изд., перераб. и доп. МОРИОН, Киев, 456 с.
- Министерство здравоохранения Украины** (2006) Руководство по клиническим исследованиям. Руководство 42-7.0:2005. Лекарственные средства. Надлежащая клиническая практика. МОРИОН, Киев, с. 7 (на украинском языке см. также: Укр. мед. часопис, 6 (50): додток (<http://www.umj.com.ua/pdf/50/rukovodstva.pdf>).
- Пиманов С.И., Макаренко Е.В.** (2007) Диагностика и лечение функциональной диспепсии с позиций Римского консенсуса III. Гастроэнтерология (Приложение к журналу «Consilium Medicum»), 9(1): 3–6 ([http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/07\\_01/3.shtml](http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/07_01/3.shtml)).
- Спасокуцкий А.Л.** (ред.-сост.) (2001) Глоссарий руководства для составителей Кокрановских обзоров. Версия 4.1. Укр. мед. часопис, 1(21): 115–135 ([http://www.umj.kiev.ua/pdf/21/umj\\_21\\_1065.pdf](http://www.umj.kiev.ua/pdf/21/umj_21_1065.pdf)).
- Чекман И.С., Пелешук А.П., Пятак О.А.** (ред.) (1986) Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Здоров'я, Киев, 736 с.
- Чекман И.С.** (2003) Клінічна фітотерапія. А.С.К., Київ, 552 с.
- Agrawal A., Whorwell P.J.** (2006) Irritable bowel syndrome: diagnosis and management. *BMJ*, 332(7536): 280–283 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/332/7536/280>; <http://www.bmj.com/cgi/reprint/332/7536/280.pdf>).
- Allescher H.D.** (2006) Functional dyspepsia — a multicausal disease and its therapy. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 2–11.
- Allescher H.D., Wagner H.** (2007) STW 5/Iberogast: multi-target-action for treatment of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. *Wien. Med. Wochenschr.*, 157(13–14): 301–307.
- 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.
- Blumenthal M. et al.** (Eds.) (1998) The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines. American Botanical Council, Austin, TX, 685 p.
- Bogusz M.J., al Tufail M., Hassan H.** (2002) How natural are «natural herbal remedies»? A Saudi perspective. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.*, 21(4): 219–229.
- Buchert D.** (1994) Wirkung einer fixen Kombination bei gesicherter Non-Ulcus-Dyspepsie. *Z. Phytother.*, 15: 24–25.
- Buzas G.M.** (2007) Functional dyspepsia: the past, the present and the Rome III classification. *Orv. Hetil.*, 148(33): 1573–1579.
- Cremonini F., Talley N.J.** (2004) Diagnostic and therapeutic strategies in the irritable bowel syndrome. *Minerva Med.*, 95(5): 427–441 (<http://www.minervamedica.it/index2.t?show=R10Y2004N05A0427>).
- Germann I., Hagelauer D., Kelber O., Vinson B., Laufer S., Weiser D., Heinle H.** (2006) Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast). *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 45–50.
- Gough S.** (2005) Post-marketing surveillance: a UK/European perspective. *Curr. Med. Res. Opin.*, 21(4): 565–570.
- Gundermann K.J., Godehardt E., Ulbrich M.** (2003) Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized, clinical trials. *Adv. Ther.*, 20(1): 43–49.
- 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.
- Hadley S.K., Gaarder S.M.** (2005) Treatment of irritable bowel syndrome. *Am. Fam. Physician*, 72(12): 2501–2506 (<http://www.aafp.org/afp/20051215/2501.html>; <http://www.aafp.org/afp/20051215/2501.pdf>).
- Hanisch J., Bock P., Vinson B.** (2005) Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von STW 5 versus Metoclopramid oral bei funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen [The efficacy and safety of STW 5 versus metochlopramide oral for functional dyspepsia under practice conditions]. *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; 111 Internistenkongress, Wiesbaden, Abstractband* (см. также *Med. Klinik*, 100: 107).
- Heinle H., Hagelauer D., Pascht U., Kelber O., Weiser D.** (2006) Intestinal spasmolytic effects of STW 5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 75–79.
- Hohenester B., Ruhl A., Kelber O., Schemann M.** (2004) The herbal preparation STW5 (Iberogast) has potent and region-specific effects on gastric motility. *Neurogastroenterol. Motil.*, 16(6): 765–773.
- Holtmann G., Adam B., Vinson B.** (2004) Evidence-based medicine and phytotherapy for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: a systematic analysis of evidence for the herbal preparation Iberogast. *Wien. Med. Wochenschr.*, 154(21–22): 528–534.
- Kelber O., Wittwer A., Lapke C., Kroll U., Weiser D., Okpanyi S.N., Heilmann J.** (2006) Ex vivo/in vitro absorption of STW 5 (Iberogast) and its extract components. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 107–113.
- Khayyal M.T., el-Ghazaly M.A., Kenawy S.A., Seif-el-Nasr M., Mahran L.G., Kafafi Y.A., Okpanyi S.N.** (2001) Antilcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittelforschung*, 51(7): 545–553.
- Khayyal M.T., Seif-El-Nasr M., El-Ghazaly M.A., Okpanyi S.N., Kelber O., Weiser D.** (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-Galczinsky C., Sassini I.** (1999) Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast® in der Therapie des Colon irritabile. In: *Phytotherapie an der Schwelle zum neuen Jahrtausend (Abstracts). Jahrestagung der Gesellschaft für Phytotherapie*, November 11–13, 1999, p. 125.
- Kroll U., Cordes C.** (2006) Pharmaceutical prerequisites for a multi-target therapy. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 12–19.
- Kruger D., Zeller F., Kelber O., Weiser D., Frieling T., Schemann M.** (2006) The phytopharmakon STW 5 (Iberogast®) has pro-secretory effects in the human small and large intestine. *Gut*, 55 (Suppl. V): A94.
- Leichtle K.** (1999) Erfahrungsberichte zur Anwendung von Iberogast® bei Kindern. *Forschungsbericht, Steigerwald Arzneimittelwerk GmbH*.
- Lin Chang** (2006) From Rome to Los Angeles — The Rome III Criteria for the Functional GI Disorders. *Medscape*, <http://www.medscape.com/viewarticle/533460>.
- Liu C.Y., Muller M.H., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., Grundy D., Kreis M.E.** (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., Wei M.L., Grimsgaard S.** (2006) Herbal medicines for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004116* (<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004116.html>; <http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD004116/frame.html>).
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.** (2006) Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, 130(5): 1480–1491.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D., Houghton L.A., Mearin F., Spiller R.C.** (2007) Римський консенсус III, 2006. Функциональні хвороби кишечника. *Сучасна гастроентерологія*, 3(35): 99–105 ([http://www.vitapol2.kiev.ua/sgastro/journals/G\\_2007\\_3/article18.pdf](http://www.vitapol2.kiev.ua/sgastro/journals/G_2007_3/article18.pdf)).

- Madisch A., Holtmann G., Mayr G., Plein K., Hotz J.** (2000a) Wirksamkeit des Phytotherapeutikums Iberogast® beim Reizdarmsyndrom. Eine Placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie. *Z. Gastroenterol.*, 38: 683 (Abstr.).
- Madisch A., Holtmann G., Mayr G., Plein K., Hotz J.** (2000b) Benefit of a herbal preparation in patients with irritable bowel syndrome: Result of a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Gastroenterology*, 118 (Suppl. 2): 4440 (Abstr.).
- 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., Sassin I., Hotz J.** (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.
- Manning A.P., Thompson W.G., Heaton K.W., Morris A.F.** (1978) Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br. Med. J.*, 2(6138): 653–654.
- Melzer J., Iten F., Reichling J., Saller R.** (2004a) *Iberis amara* L. and Iberogast — results of a systematic review concerning functional dyspepsia. *J. Herb. Pharmacother.*, 4(4): 51–59.
- Melzer J., Rosch W., Reichling J., Brignoli R., Saller R.** (2004b) Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 20(11–12): 1279–1287.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1985) *Chelidonium herba* (Schöllkraut). Bundesanzeiger, 06.05.1985.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1986) *Cardui mariae fructus* (Mariendistel Früchte). Bundesanzeiger, 18.02.1986.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1990a) *Angelicae radix* (Angelikawurzel). Bundesanzeiger, 01.06.1990.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1990b) *Carvi fructus* (Kümmel). Bundesanzeiger, 01.02.1990.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1990c) *Matricariae flos* (Kamillenblüten). Bundesanzeiger, 13.03.1990.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1990d) *Melissae folium* (Melissenblätter). Bundesanzeiger, 13.3.1990.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1990e) *Menthae piperitae folium* (Pfefferminzblätter). Bundesanzeiger, 01.09.1990.
- Monographie der Kommission E des BGA** (1991) *Liquiritiae radix* (Süßholzwurzel). Bundesanzeiger, 21.09.1991.
- Muller M.H., Liu C.Y., Glatzle J., Weiser D., Kelber O., Enck P., Grundy D., Kreis M.E.** (2006) STW 5 (Iberogast) reduces afferent sensitivity in the rat small intestine. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 100–106.
- Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., Maddox A.F., Jones K.L., Schemann M., Holtmann G., Feinle-Bisset C.** (2007) Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am. J. Gastroenterol.*, 102(6): 1276–1283.
- Reichling J., Landvatter U., Saller R.** (2001) Antimikrobielles Potential der fixen Arzneimittelkombination Iberogast Tinktur (STW 5) und ihrer Einzelpflanzenextrakte sowie der Forschungspräparate STW 5-II und STW 5-III. Forschungsbericht, Universität Heidelberg.
- Reichling J., Saller R.** (2002) *Iberis amara* L. (bitter candytuft) — profile of a medicinal plant. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.*, 9 (Suppl. 1): 21–33.
- Rosch W., Liebrechts T., Gundermann K.J., Vinson B., Holtmann G.** (2006) Phytotherapy for functional dyspepsia: a review of the clinical evidence for the herbal preparation STW 5. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 114–121 ([http://www.elsevier.de/elsevier/journals/files/phyto/med/phymed\\_13\\_SP1/Phytotherapy\\_for\\_functional\\_dyspepsia\\_A\\_review\\_of\\_the\\_clinical\\_evidence\\_for\\_the\\_herbal\\_preparation\\_STW\\_5.pdf](http://www.elsevier.de/elsevier/journals/files/phyto/med/phymed_13_SP1/Phytotherapy_for_functional_dyspepsia_A_review_of_the_clinical_evidence_for_the_herbal_preparation_STW_5.pdf)).
- Rosch W., Vinson B., Sassin I.** (2002) A randomised 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.
- Saller R., Pfister-Hotz G., Iten F., Melzer J., Reichling J.** (2002) Iberogast®: Eine moderne phytotherapeutische Arzneimittelkombination zur Behandlung funktioneller Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts (Dyspepsie, Colon irritabile) — von der Pflanzenheilkunde zur «Evidence Based Phytotherapy». Eine systematische Übersicht [Iberogast®: a modern phytotherapeutic combined herbal drug for the treatment of functional disorders of the gastrointestinal tract (dyspepsia, irritable bowel syndrome) — from phytomedicine to «evidence based phytotherapy». A systematic review]. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd. [Research in complementary and natural classical medicine]*, 9 (Suppl. 1): 1–20.
- Sassin I., Buchert D.** (2000) Efficacy and tolerability of the herbal preparation Iberogast in the therapy of functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 7 (Suppl. II): 91–92.
- Schemann M., Michel K., Zeller F., Hohenester B., Ruhl A.** (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.
- Schnitker J., Schöneberg G.** (2000) Metaanalyse zur Auswirkung von Iberogast auf säurebedingte funktionelle Beschwerden des Magen-Darm-Traktes im Rahmen doppeltblinder placebokontrollierter klinischer Studie. Forschungsbericht IAS/STW0201-01.
- Sibaev A., Yucev B., Kelber O., Weiser D., Schirra J., Goke B., Allescher H.D., Storr M.** (2006) STW 5 (Iberogast) and its individual herbal components modulate intestinal electrophysiology of mice. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 80–89.
- Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., Jaeggi R., Bueter B., Weiser D.** (2006) Binding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 51–55.
- Storr M., Sibaev A., Weiser D., Kelber O., Schirra J., Goke B., Allescher H.D.** (2004) Herbal extracts modulate the amplitude and frequency of slow waves in circular smooth muscle of mouse small intestine. *Digestion*, 70(4): 257–264.
- von Arnim U., Peitz U., Vinson B., Gundermann K.J., Malfertheiner P.** (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.
- von Arnim U., Peitz U., Schumacher M., Martens A., Berger D., Berger H., Vinson B., Malfertheiner P.** (2004) Efficacy and tolerability of the phytopharmakon STW 5 compared to placebo for treatment of patients with functional dyspepsia: A randomized, double-blind multicenter study. *Gut*, 53 (Suppl. VI): A 284.
- Wagner H.** (2006) Multitarget therapy — the future of treatment for more than just functional dyspepsia. *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 122–129.
- Wegener T., Wagner H.** (2006) The active components and the pharmacological multi-target principle of STW 5 (Iberogast). *Phytomedicine*, 13 (Suppl. 5): 20–35.
- WHO monographs on selected medicinal plants** (1999a) *Flos Chamomillae*. Volume 1. World Health Organization, Geneva, p. 86–94.
- WHO monographs on selected medicinal plants** (1999b) *Radix Glycyrrhizae*. Volume 1. World Health Organization, Geneva, p. 183–194.
- WHO monographs on selected medicinal plants** (2002a) *Folium Melissae*. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 180–187.

**WHO monographs on selected medicinal plants (2002b)** Folium Menthae Piperitae. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 199–205.

**WHO monographs on selected medicinal plants (2002c)** Fructus Silybi Mariae. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 300–316.

**WHO monographs on selected medicinal plants (2002d)** Radix Angelicae Sinensis. Volume 2. World Health Organization, Geneva, p. 25–34.

**World Health Organization (1999)** WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 1. World Health Organization, Geneva, 289 p. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/1999/9241545178.pdf>).

**World Health Organization (2002)** WHO monographs on selected medicinal plants. Volume 2. World Health Organization, Geneva, 351 p. (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545372.pdf>).

## ИБЕРОГАСТ: ДОКАЗОВА ФІТОТЕРАПІЯ ПРИ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ШЛУНКОВО-КИШКОВИХ РОЗЛАДАХ

К.Л. Юр'єв

**Резюме.** В оглядовій статті наведена докладна характеристика клініко-фармакологічних властивостей німецького комбінованого фітофармацевтичного препарату Іберогаст, показано при лікуванні функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту. Представлено доказові дані — результати рандомізованих клінічних випробувань, метааналізів, систематичних оглядів та обсерваційних досліджень — про ефективність та безпеку застосування препарату у пацієнтів з функціональною диспепсією і синдромом роз'ятреного кишечника.

**Ключові слова:** Іберогаст, фітотерапія, багатодієва терапія, функціональні захворювання шлунково-кишкового тракту, функціональна диспепсія, синдром роз'ятреного

кишечнику, клінічні випробування, обсерваційні дослідження, ефективність, переносимість, безпека.

## IBEROGAST®: EVIDENCE-BASED PHYTOTHERAPY FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

K.L. Yuryev

**Summary.** Review article represents detailed characteristic of the clinical-pharmacological properties of the German combined phytopharmakon Iberogast® for the treatment of functional gastrointestinal disorders. Evidence-based data — results of randomized clinical trials, meta-analyses, systematic reviews and observational studies — on the efficacy and safety of the preparation in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome are given.

**Key words:** Iberogast®, phytotherapy, multi-target therapy, functional gastro-intestinal diseases, functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, clinical trials, observational studies, efficacy, tolerability, safety.



Стаття подготовлена с использованием материалов, предоставленных компанией «Бионорика АГ» в Украине.

### За дополнительной информацией

обращайтесь в представительство компании «Бионорика АГ» в Украине по адресу:

02094, Киев, ул. Минина, 9

Тел.: (044) 575-92-03, 575-92-04, 575-83-09

Факс: (044) 451-83-09

E-mail: office@bionorica.com.ua

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Исследуемый препарат «Johnson&Johnson» для лечения псориаза

По материалам Bloomberg.com

Согласно данным клинических испытаний III фазы, представленным на Всемирном конгрессе по дерматологии (World Congress of Dermatology), проходившем 1–5 октября 2007 г. в Буэнос-Айресе, Аргентина, у более чем 2/3 пациентов с чешуйчатой формой псориаза, которые принимали исследуемый препарат моноклональных антител устекинумаб (CANTO 1275, «Johnson&Johnson»), отмечали уменьшение выраженности симптомов заболевания по сравнению с теми, кто получал плацебо. В исследовании приняли участие свыше 1200 пациентов, которые были рандомизированы на получавших препарат в 2 различных дозировках или плацебо. Через 12 нед у 76% пациентов, у которых препарат применяли в дозе 90 мг, и у 67% — 45 мг, отмечали уменьшение выраженности симптомов псориаза по крайней мере на 75% (в группе плацебо — на 4%). Компания отметила, что готовится

к подаче заявки на получение разрешения на маркетинг в США в IV кв. 2007 г.

Мишенью препарата являются интерлейкин (ИЛ)-12 и ИЛ-23. Ведущий исследователь компании д-р Крэйг Леонарди (Craig Leonardi) отметил: «Полученные результаты — новые доказательства роли ИЛ-12 и ИЛ-23 в патогенезе псориаза и обоснование нового терапевтического подхода в его лечении».

«Видимо, по эффективности устекинумаб приближается к Remicade/Ремикейд (инфликсимаб, «Johnson&Johnson»/«Schering-Plough»), но без соответствующего набора свойств, касающихся безопасности», — добавил д-р К. Леонарди. Remicade вводится путем инфузии каждые 8 нед, тогда как устекинумаб — по такой схеме: 2 инъекции с интервалом в 4 нед под наблюдением врача, а затем по 1 инъекции каждые 12 нед пациент вводит самостоятельно.

Аналогичный препарат для применения при псориазе под кодовым названием АВТ-874 разрабатывает «Abbott», однако он находится на более ранних стадиях.