

Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта

А.А.Самсонов¹, Е.Г.Лобанова¹, О.М.Михеева^{2✉}, А.В.Яшина¹, А.Г.Аксельрод¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

✉o.miheeva@mknc.ru

Цель обзора – отразить современные представления о патогенезе, клинических проявлениях и лечении функциональных заболеваний (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и их сочетании. ФЗ ЖКТ – группа расстройств пищеварительной системы, характеризующихся изменением висцеральной чувствительности, моторики ЖКТ, ослаблением защитной функции слизистой оболочки, при которых симптомы не связаны с наличием структурных нарушений. Основной причиной развития расстройства принято считать нарушение координации между центральной нервной системой и автономной нервной системой кишечника (gut-brain interaction). Наиболее распространенные ФЗ ЖКТ – функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК). Согласно Римским критериям IV пересмотра, одной из проблем в лечении ФЗ ЖКТ является развитие синдрома перекреста. Наиболее часто (в 42–87% случаев) наблюдается перекрест СРК и ФД. ФЗ ЖКТ оказывают существенное воздействие на психологический статус и качество жизни пациента, в связи с чем особенное значение имеет эффективная терапия проявлений заболевания. Применение лекарственных средств симптоматического действия – спазмолитических препаратов, препаратов, купирующих запор/диарею, прокинетики и растительных экстрактов – оказывает временный эффект и не всегда приводит к улучшению состояния пациентов. В качестве новых средств терапии целесообразно рассматривать комплексные препараты патогенетического действия для решения проблемы ФЗ ЖКТ, в частности СРК, ФД и их сочетания у одного пациента. ФЗ ЖКТ – полиэтиологическое заболевание, терапия которого представляет определенную сложность. Использование препарата Колофорт с доказанным действием на разные звенья патогенеза ФЗ ЖКТ позволяет эффективно купировать симптомы СРК и синдрома перекреста, обладает хорошей переносимостью, обеспечивает высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, синдром перекреста.

Для цитирования: Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Михеева О.М. и др. Современные подходы к лечению перекреста функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Гастроэнтерология): 17–26. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.17-26

REVIEW

Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome

A.A.Samsonov¹, E.G.Lobanova¹, O.M.Mikheeva^{2✉}, A.V.Yashina¹, A.G.Axelrod¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²A.S.Loginov Moscow Clinical Science-Research Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

✉o.miheeva@mknc.ru

Abstract

Aim – to analyze the modern view on pathogenesis, clinical symptoms and therapy of functional gastrointestinal diseases (FGID) and overlap syndrome. FGID include a number of separate gastrointestinal disorders, characterized by alterations in motility, visceral sensation, and mucus function, that are not associated with structural alterations. The pathogenesis of FGID seems to imply disturbance in brain–gut interactions. The most common functional disorders are irritable bowel syndrome (IBS) and functional dyspepsia (FD). As defined by Rome IV criteria overlap syndrome is one of the modern problem in therapy of FGID. The estimated prevalence of IBS and FD overlap is 42–87%. Since FGID has a huge impact on patient's psychological condition and the quality of life it is important to treat symptoms of FGID effectively. Symptomatic treatment (antispasmodics, laxative, prokinetics, herbal extracts) has either short-term effect or low impact on patient's improvement. Thus pathogenetic therapy should be the therapy of choice for FGID and overlap syndrome treatment. The aim of FGID therapy is to reduce symptoms effectively, to avoid the symptom recurrence and overlap syndrome. Kolofort with pathogenetic action is safe and effective in FGID treatment and provide high level of patient's compliance.

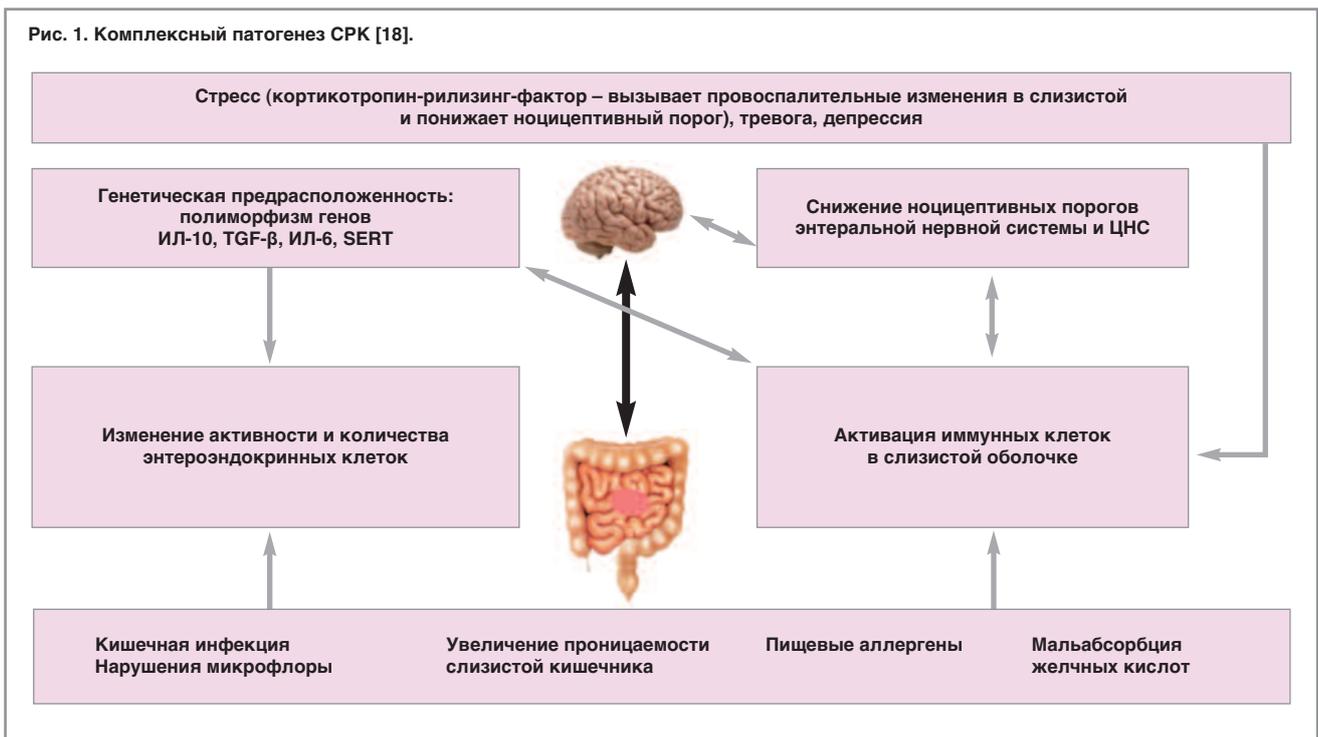
Key words: irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, functional gastrointestinal diseases, overlap syndrome.

For citation: Samsonov A.A., Lobanova E.G., Mikheeva O.M. et al. Modern approaches to the treatment of the functional gastrointestinal disorder and overlap syndrome. Consilium Medicum. 2017; 19 (8.2. Gastroenterology): 17–26. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.2.17-26

Функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – группа расстройств пищеварительной системы, характеризующихся изменением висцеральной чувствительности, моторики ЖКТ, ослаблением защитной функции слизистой оболочки, при которых симптомы не связаны с наличием структурных нарушений. ФЗ ЖКТ распространены среди 15–20% населения и отличаются высокой стоимостью диагностических процедур, необходимых для дифференциального диагноза ФЗ ЖКТ и органической патологии пищеварительного тракта [1, 2]. В США прямые затраты на диагностику и терапию данной группы заболеваний составляют от 1,7 до 10 млрд дол., а не прямые затраты превышают 20 млрд дол. ежегодно [3].

Римские критерии функциональных расстройств ЖКТ IV пересмотра (РК-IV) определяют ФЗ ЖКТ как нарушения взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ (disorders of gut-brain interaction) [4]. Немалый вклад в патогенез вносят генетические, психосоциальные и средовые факторы [5–7].

ФЗ ЖКТ возникают в молодом возрасте и, как правило, не влияют на продолжительность жизни больного, развитие воспалительных и неопластических осложнений, но оказывают существенное воздействие на психологический статус и качество жизни пациента [8]. По данным исследования, около 69% респондентов с ФЗ ЖКТ отмечают усиление тревожности, снижение работоспособности и социальную дезадаптацию. По совокупности показателей каче-



ство жизни каждого пациента снижается на 25–30% [9]. Основными ФЗ ЖКТ являются функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК).

СРК – наиболее распространенное заболевание из группы функциональных расстройств пищеварительной системы. СРК ежегодно заболевают около 1% населения мира, и ежегодно СРК диагностируется у 3,5 млн человек. Распространенность в Европе и Северной Америке оценивается в 10–15%. Пик заболеваемости приходится на долю взрослого населения в возрасте от 24 до 50 лет. СРК в 1,5–2 раза чаще встречается у женщин [10].

Данное заболевание ощутимо снижает качество жизни пациентов, особенно если учесть частое его сочетание с другими функциональными расстройствами пищеварительной системы, например с ФД.

К факторам риска развития СРК относят женский пол, стресс, личностные психологические особенности (тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия), инфекционный гастроэнтерит в анамнезе [11].

Согласно РК-IV, диагноз СРК считается вероятным при наличии абдоминальной боли, связанной с актом дефекации, повторяющейся более 1 раза в неделю в течение 3 мес и сопровождающейся изменением формы и частоты стула. Общая продолжительность указанных жалоб должна составлять не менее 6 мес [12]. Классификация заболевания в зависимости от нарушений стула включает 4 вида (типа) СРК – с преобладанием запоров (СРК-З), с преобладанием диареи (СРК-Д), смешанный (СРК-С) и неспецифический (СРК-Н). В клинической практике часто наблюдаются гетерогенность симптомов и смена видов СРК по мере течения болезни [13].

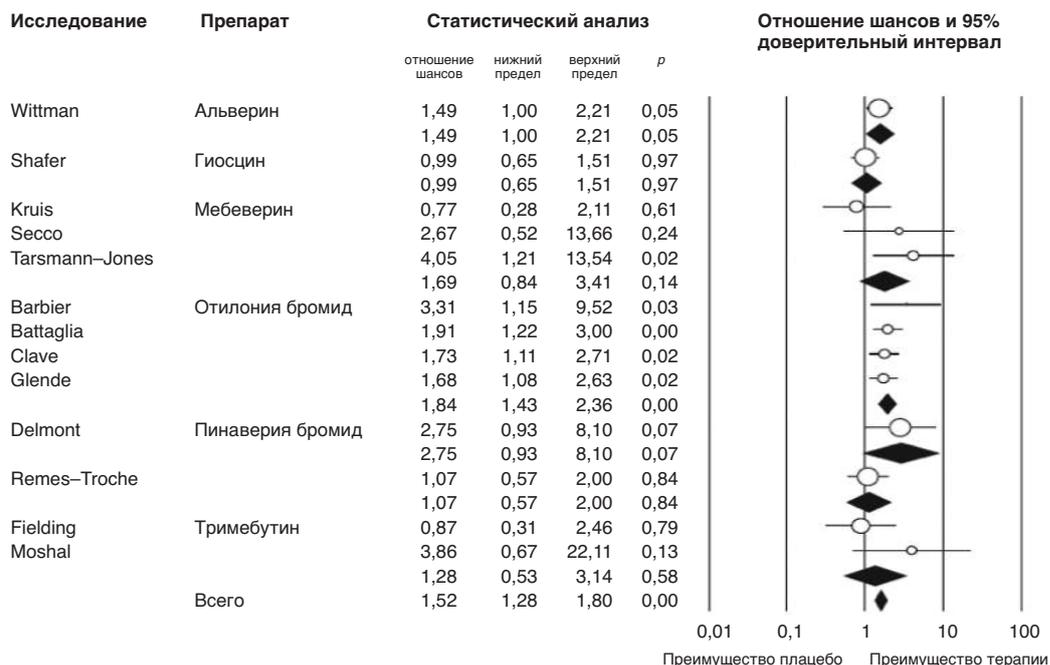
Как и все патологические состояния группы ФЗ ЖКТ, СРК – полиэтиологическое заболевание. Основной причиной развития расстройства принято считать нарушение координации между центральной нервной системой (ЦНС) и автономной нервной системой кишечника, обусловленное хроническим воздействием факторов внешней среды, стрессов при генетической предрасположенности пациента к этому расстройству. Считается, что СРК во многих случаях является своеобразной формой невроза, при которой ведущими клиническими симптомами становятся кишечные расстройства.

Повышение сократительной активности мышечного слоя стенки кишечника – спастическая активность – является основной причиной возникновения болей в животе при СРК, и она связана с висцеральной гиперчувствительностью рецепторного аппарата. В основе гиперсенситивности при СРК лежат дисфункционально-дисрегуляторные нарушения, которые наблюдаются в корковых и подкорковых центрах, вегетативной нервной системе, периферическом нейрорецепторном аппарате кишечника с системой нейротрансмиттеров и биологически активных веществ.

Определенное значение в патогенезе уделяется воспалению и нарушению иммунных процессов в кишечнике [14, 15]. В частности, установлена роль мастоцитов, энтероэндокринных клеток и дисбаланса ряда цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО-α), гистамин, серотонин, интерлейкин (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, что проявляется персистирующим субклиническим воспалением [16]. Медиаторы воспаления, вырабатываемые тучными клетками (гистамин, протеазы и серотонин) и Т-клетками (цитокины), влияют на энтеральную нервную систему и ЦНС, активность гладкомышечных клеток кишечника, что, в свою очередь, приводит к нарушениям моторики, кишечного транзита, болевому и диспепсическому синдромам [17]. Важную роль в регуляции моторики и болевой чувствительности в кишечнике играет увеличение количества серотониновых 5-HT-рецепторов и серотонинсодержащих энтерохромаффинных клеток. Комплексный патогенез СРК представлен на рис. 1 [18].

В РК-IV официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), характеризующийся наличием у пациента одновременно нескольких ФЗ ЖКТ [10]. В большинстве случаев (42–87%) встречается сочетание СРК и ФД [19]. Согласно РК-IV, ФД характеризуется ощущением переполнения после еды и ранним насыщением; наличием боли и причиняющего беспокойство чувства жжения в эпигастриальной области, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев при их общей продолжительности не менее полугода [20]. Существует 2 клинических варианта ФД – синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром. Проявления последнего – дискомфорт в животе,

Рис. 2. Эффективность спазмолитиков в терапии абдоминальной боли по сравнению с плацебо. Кругами обозначено отношение шансов, горизонтальными линиями – 95% доверительный интервал; вертикальными линиями – различия в коэффициенте эффективности между спазмолитиками и плацебо. Общая эффективность каждого спазмолитика была рассчитана по методу R.Peto; на рисунке отмечена ромбом [40].



вздутие, тошнота – наиболее часто дополняют клиническую картину СРК. Поочередное доминирование симптомов каждого заболевания у пациента – характерная особенность синдрома перекреста [21].

Лечение больных с ФЗ ЖКТ включает общие мероприятия по нормализации образа жизни и питания, применение лекарственных препаратов и психотерапевтических методов лечения.

Медикаментозная терапия СРК строится, с одной стороны, на универсальном подходе (купирование болевого синдрома как ведущего симптома при всех типах СРК), с другой – на дифференцированном лечении разных вариантов синдрома – в зависимости от типа нарушений стула. В этом плане рекомендации, содержащиеся в РК-IV, также практически не отличаются от предыдущих.

В качестве средств медикаментозной терапии СРК используются спазмолитические средства, препараты, купирующие диарею/запор, прокинетики, антидепрессанты, агонисты 5-НТ₄-рецепторов, агонисты опиоидных рецепторов [8]. Большая часть препаратов относится к лекарственным средствам с симптоматическим действием. Клинические проявления СРК сохраняются по окончании терапии у 60% пациентов [22].

Терапия абдоминальной боли при СРК

Среди всех проявлений СРК абдоминальная боль является наиболее беспокоящим симптомом и существенно снижает качество жизни более чем у 29% пациентов [23, 24]. К средствам, рекомендованным для терапии боли при ФЗ ЖКТ, относятся спазмолитические препараты – мебеверин, пинаверия бромид, тримебутин.

Мебеверин – блокатор натриевых каналов, фенилэтиламиновое производное резерпина, оказывающее расслабляющее действие на гладкую мускулатуру без атропиноподобного эффекта [25]. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании с 5-НТ₃-антагонистом рамосетроном была показана высокая эффективность препарата в купировании болевого синдрома [26]. Исследования мебеверина с тримебутином выявили сопоставимую эффективность препаратов [27, 28].

По данным метаанализов, учитывающих результаты рандомизированных контролируемых исследований, клиническая эффективность мебеверина в уменьшении абдоминальной боли несущественно отличается от плацебо [29, 30]. Во всех исследованиях прием мебеверина сопровождался хорошей переносимостью; частота нежелательных эффектов не превышала таковую в группе плацебо [31].

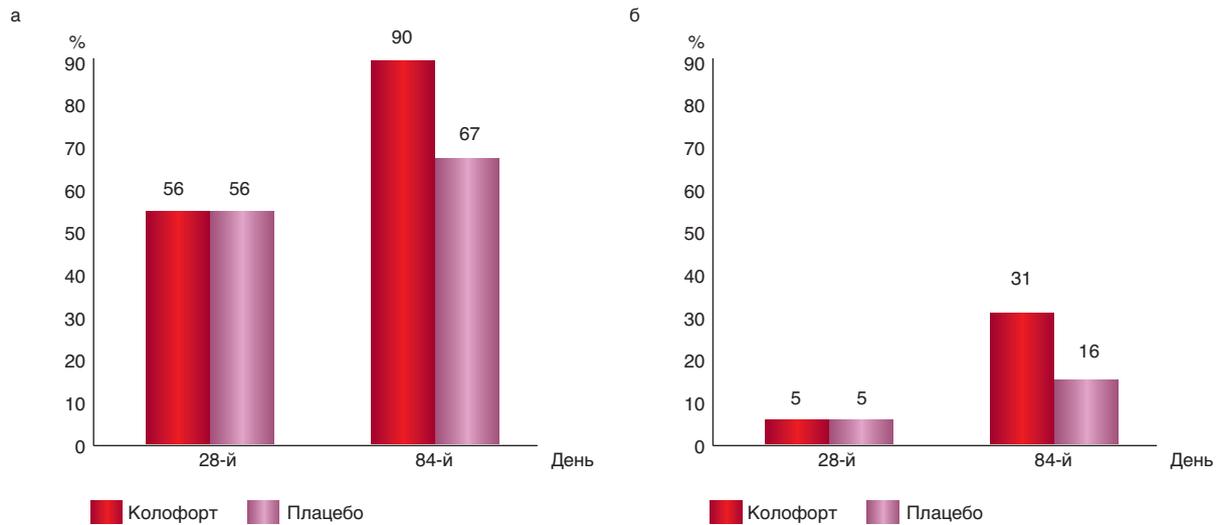
Пинаверия бромид – четвертичное аммониевое основание, ингибирующее вход кальция через каналы L-типа в гладких мышцах [32]. Рандомизированное контролируемое исследование пинаверия с участием пациентов с верифицированным, согласно РК-III, диагнозом СРК доказало его эффективность в купировании абдоминальной боли: через 4 нед уменьшение выраженности симптома отметили 62,4% пациентов [33]. Описано положительное влияние терапии пинаверием (в сочетании с симетиконом) на снижение выраженности боли при СРК [34]. По данным некоторых исследований, эффективность пинаверия бромида превосходит действие других препаратов, используемых для терапии СРК. Сравнительное исследование пинаверия и тримебутина показало, что пинаверия бромид более эффективен ($p < 0,05$) в отношении абдоминальной боли и обладает лучшей переносимостью – 25% пациентов в группе тримебутина прекратили участие в исследовании, в то время как в группе исследуемого препарата этот показатель был меньше в 2,7 раза [35].

Тримебутин – агонист опиоидных m-, k-, s-рецепторов – обладает спазмолитической и антиноцицептивной активностью, повышает порог восприятия боли.

Анализ на основе 4 контролируемых исследований показал эффективность тримебутина в купировании боли по сравнению с плацебо [36]. Имеются противоречивые данные в отношении переносимости препарата: работы, посвященные безопасности тримебутина, сопровождаются сообщениями о частых аллергических реакциях (сыпь, крапивница, анафилаксия) [37–39].

В целом спазмолитические препараты достоверно уменьшают выраженность абдоминальной боли по сравнению с плацебо (рис. 2) [30, 40].

Рис. 3. Доля пациентов со снижением боли; а – на 30% и более, б – на 90% и более (%).



Частота нежелательных явлений при приеме спазмолитиков в среднем превышает плацебо всего на 4% (90% против 86%) [36].

Показано, что назначение спазмолитических препаратов – мебеверина, пинаверия и тримебутина, наряду с уменьшением боли в животе, приводит к улучшению качества жизни пациентов с разными вариантами СРК [27, 41]. Положительные изменения в показателях качества жизни не являются долгосрочными в связи с тем, что симптоматические средства однократно купируют проявления болевого синдрома и не влияют на частоту рецидивов [42].

Другим подходом к лечению абдоминальной боли является применение комплексных лекарственных средств, действующих на патогенетические механизмы СРК.

Колофорт – оригинальный комплексный препарат, разработанный компанией «НПФ «Материя Медика Холдинг»», активными веществами которого являются релиз-активные антитела* к белку S-100 (P-A AT-S-100), ФНО-α (P-A AT-ФНО-α) и гистамину. Результаты доклинических и клинических исследований свидетельствуют о наличии у препарата анксиолитической, противовоспалительной и спазмолитической активности [43, 44]. Сочетание трех активных компонентов позволяет осуществлять комплексное воздействие на центральные и периферические звенья патогенеза СРК. По результатам многоцентрового двойного слепого рандомизированного исследования анальгетический эффект Колофорта у пациентов со всеми вариантами СРК проявлялся значимым снижением абдоминальной боли. Болевой синдром уменьшился на 30% и более от исходной интенсивности через 4 нед лечения у 56% больных, а к моменту окончания терапии – у 90% (против 67% в группе плацебо; $\chi^2(1)=8,7; p=0,003$). Абдоминальная боль была полностью купирована к окончанию периода лечения (снижение интенсивности на 90% и более) у 31% участников группы Колофорта; в группе плацебо таких больных было в 2 раза меньше (16%); рис. 3 [45]. Эффект препарата нарастал в процессе терапии – интенсивность абдоминальной боли к окончанию исследования (через 12 нед) была в 6 раз менее выраженной, чем через 4 нед терапии.

Влияние Колофорта на абдоминальную боль привело к статистически значимому улучшению качества жизни (рис. 4). Показатель комплаентности был близким к 100%, пациенты отмечали хорошую переносимость препарата [45].

Рис. 4. Изменение суммарного балла опросника качества жизни (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life – IBS QL) у пациентов с СРК в течение терапии по сравнению с плацебо (баллы).

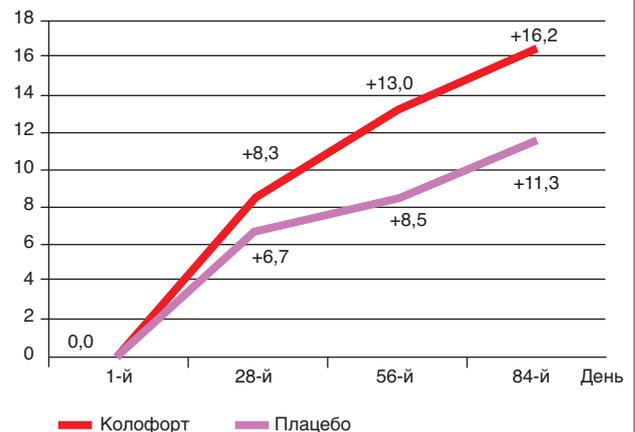
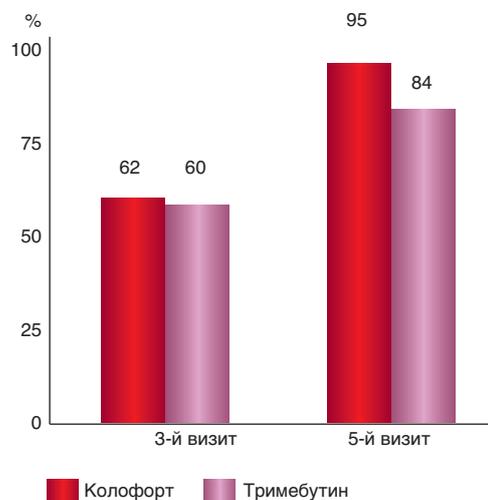


Рис. 5. Доля пациентов со снижением боли на 30% и более (%).



* Антитела, нанесенные на лактозу в виде смеси трех активных водно-спиртовых разведений субстанции, разведенной соответственно в 100¹², 100³⁰, 100²⁰⁰ раз.

После окончания лечения пациенты были включены в полугодовую наблюдательную программу; при этом учитывалось желание участников продолжать прием исходной терапии. Соотношение пациентов, согласившихся и отказавшихся принимать препарат в группе Колофорта, составило 4:1 соответственно (50% против 12%), в то время как в группе плацебо было получено соотношение 1:1 (18% против 16%); $p < 0,05$.

В сравнительном исследовании со спазмолитическим средством (тримебутин) к окончанию терапии в группе Колофорта у 95% пациентов было показано уменьшение боли на 30% и более. В группе тримебутина таких пациентов было на 11% меньше (критерий χ^2 : $\chi^2=4,4$; $p=0,0368$; критерий Фаррингтона–Мэннинга (nonferiority test): $z=3,7$; $p=0,0001$ (рис. 5) [46].

В целом терапия боли спазмолитическими препаратами симптоматического действия не всегда оказывается достаточно эффективной при СРК и требует дополнительного назначения антидепрессантов [47]. Во многом это связано с неспособностью спазмолитических средств влиять на основополагающие факторы патогенеза заболевания – нарушение взаимодействия головной мозг–ЖКТ, снижение порога восприятия боли висцеральными рецепторами. Вместе с тем одновременное назначение нескольких препаратов для лечения одного симптома приводит к полипрагмазии и повышает вероятность развития побочных эффектов. По результатам исследований, убедительной эффективностью и безопасностью в отношении абдоминальной боли у пациентов с СРК обладают комплексные препараты патогенетического действия.

Нарушение стула при СРК

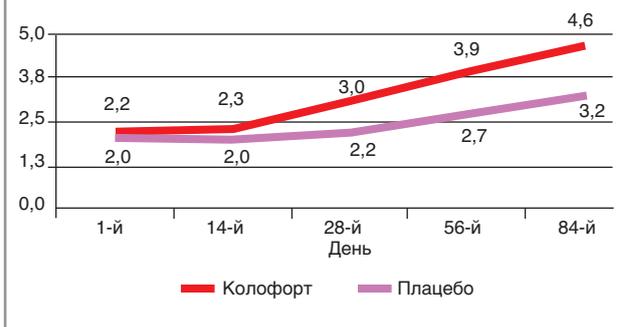
Для нормализации стула при СРК рекомендовано применение противодиарейных или слабительных средств, прокинетики и спазмолитических препаратов.

В качестве симптоматической терапии нарушений стула при СРК-Д используются препараты, замедляющие моторику кишечника, и адсорбирующие средства.

Лоперамида гидрохлорид – агонист опиоидных μ -рецепторов в миэнтеральном сплетении, снижающий тонус гладкой мускулатуры кишечника. Препарат способствует замедлению моторики кишечника, уменьшению скорости транзита и увеличению реабсорбции воды и ионов [48]. Имеются доказательства эффективности препарата в нормализации частоты и формы стула у пациентов с СРК-Д [49]. Вместе с тем показано, что лоперамид не влияет на симптом абдоминальной боли и даже может усиливать ночные болевые приступы [50]. В связи с этим лоперамид может быть рекомендован только в качестве средства для лечения безболевого диареи, которая практически не встречается при СРК [48]. По данным исследований, длительное лечение нарушений стула лоперамидом может привести к развитию хронического запора, нарушению микрофлоры кишечника [51, 52]. Лоперамид способен взаимодействовать с другими лекарственными средствами, влиять на ЦНС через связи с Р-гликопротеидом, вызывать привыкание и оказывать кардиотоксическое действие при увеличении дозы [50, 53, 54].

Диоктаэдрический смектит – адсорбирующий противодиарейный препарат, способствующий стабилизации слизистого барьера и уменьшению воспаления, вызванного провоспалительными медиаторами – ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-1 β [55]. Исследования подтвердили высокую эффективность диосмектита в купировании диареи у пациентов с СРК-Д. Рандомизированное двойное слепое контролируемое 8-недельное исследование с участием более 100 пациентов с подтвержденным диагнозом СРК обнаружило значительное уменьшение симптомов нарушения стула и абдоминальной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в группе диосмектита по сравнению с плацебо [56].

Рис. 6. Динамика частоты актов дефекации у пациентов с СРК-3 на фоне сравняваемой терапии (тримебутин) (количество в неделю).



В сравнительном исследовании с лоперамидом была продемонстрирована более высокая эффективность диосмектита в купировании боли ($p < 0,05$), вздутия живота ($p < 0,01$) и улучшении качества жизни ($p < 0,05$) [57].

Существует несколько классов слабительных средств – осмотические, солевые, смягчающие, стимуляторы перистальтики, увеличивающие объем каловых масс, активаторы хлорных каналов.

При СРК-3 наиболее часто применяются осмотические препараты. В международных клинических исследованиях была показана возможность длительного применения **полиэтиленгликоля** (ПЭГ) [58]. Рандомизированное контролируемое исследование и открытое исследование с участием пациентов с СРК-3 подтвердили эффективность ПЭГ в нормализации частоты и формы стула [59, 60]. В сравнительных исследованиях с лактулозой в группе ПЭГ наблюдалась более выраженная динамика частоты стула [61–63]. По результатам всех исследований у пациентов с СРК-3, принимавших осмотические слабительные, не было обнаружено значимого снижения интенсивности абдоминальной боли [59–63]. Более того, абдоминальная боль наряду с тошнотой и метеоризмом часто присутствовала среди побочных эффектов препарата [61–64].

Слабительные, относящиеся к группе **стимуляторов моторики**, – растительные препараты (сенна, ревень, крушина), пикосульфат натрия и бисакодил, – индуцируют секрецию воды, электролитов и активируют перистальтику толстой кишки. В двух крупных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности стимуляторов моторики с участием 735 человек [65] интенсивность кишечной моторики в группе бисакодила увеличивалась по сравнению с плацебо в 3 раза, в группе пикосульфата натрия – в 2 раза [66, 67]. Имеются данные об усилении абдоминальной боли, возникновения вздутия и повышенного газообразования у пациентов с СРК в результате приема обозначенных слабительных [68].

Агонист 5-НТ $_4$ -рецепторов пруклоприд обладает длительным прокинетиическим эффектом в отношении СРК с преобладанием запора и, по некоторым данным, улучшает качество жизни [69, 70]. Имеются данные о том, что пруклоприд не всегда хорошо переносится пациентами – по результатам контролируемого исследования, среди побочных эффектов препарата (отсутствующих в группе плацебо) отмечаются умеренная/выраженная диарея и боль в животе [71].

Для нормализации стула при СРК также используются спазмолитические препараты, которые наряду с купированием боли способствуют восстановлению пассажа кишечника [36].

Применение пинаверия и мебеверина в исследовании показало существенное улучшение формы стула через 2 нед ($p < 0,01$) со значительным снижением количества актов дефекации ($p < 0,05$) и улучшением общего самочувствия у пациентов с СРК-Д [72]. В другом клиническом ис-

Рис. 7. Доля пациентов с нормализацией формы стула: а – с СРК-Д; б – с СРК-3 (%).

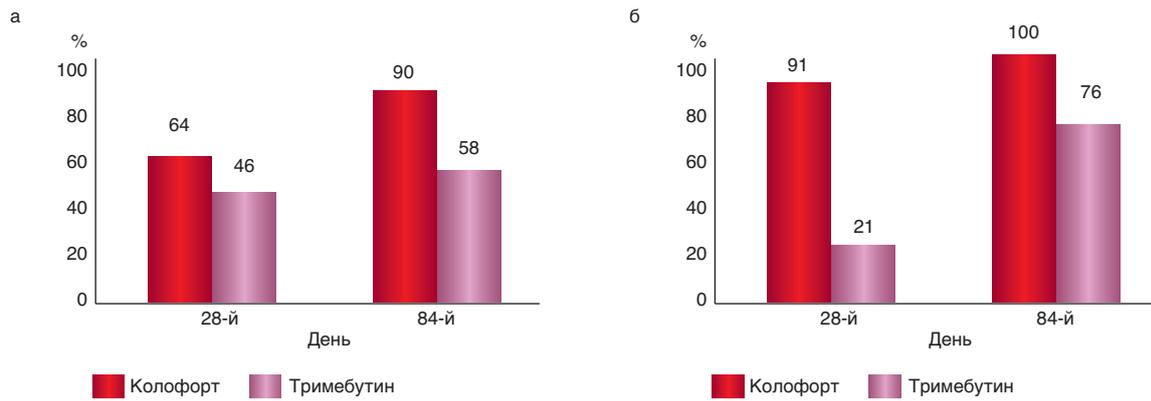


Рис. 8. Динамика уменьшения выраженности симптомов ФД в сравнении с плацебо по ВАШ: а – динамика интенсивности вздутия живота; б – динамика интенсивности тошноты и рвоты (баллы).

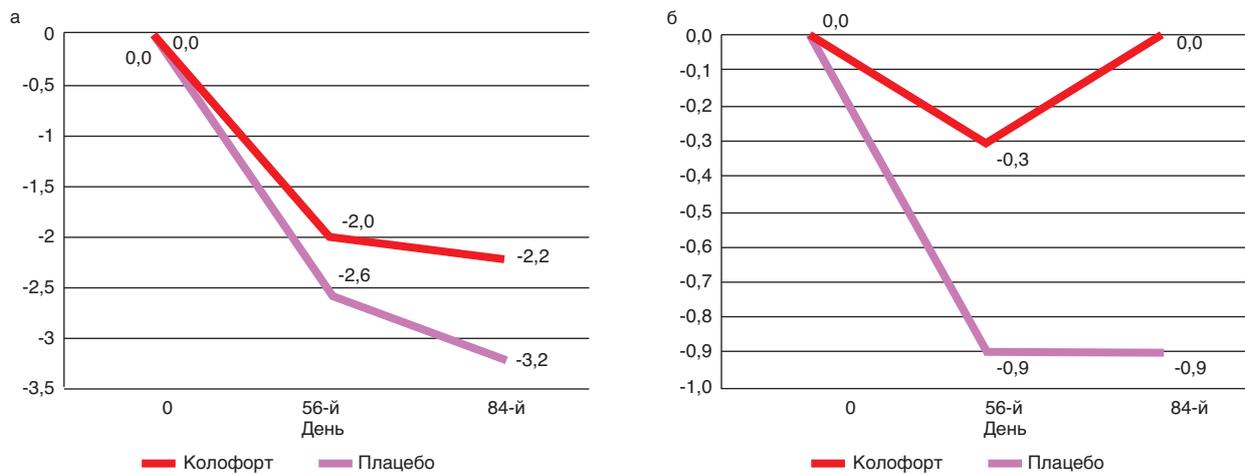
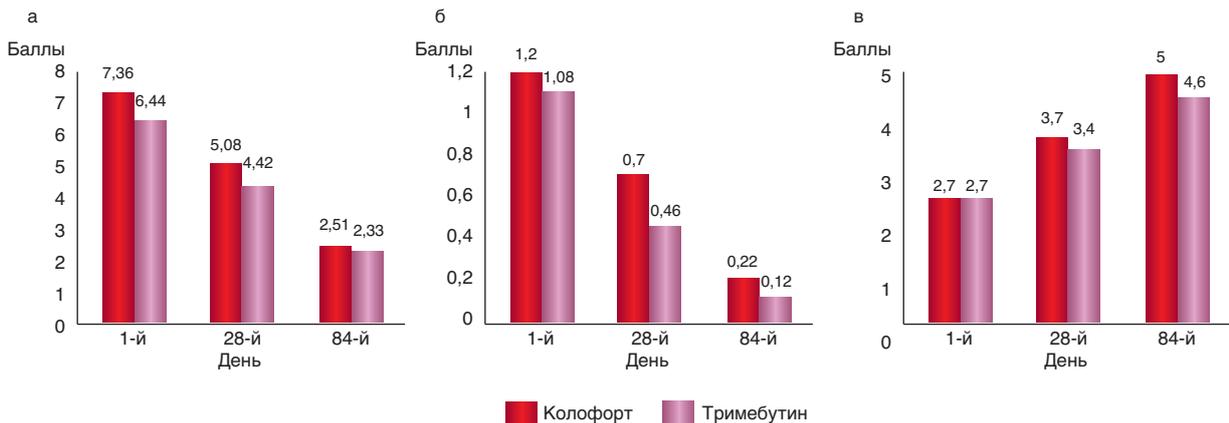


Рис. 9. Динамика уменьшения выраженности симптомов ФД в сравнении с тримебутином по ВАШ: а – динамика интенсивности вздутия живота; б – динамика интенсивности тошноты и рвоты; в – динамика выраженности дискомфорта (баллы).



следования была показана эффективность пинаверия в отношении частоты и консистенции стула у пациентов с СРК-3, СРК-Д и СРК-С [36].

Результаты применения тримебутина при нарушениях стула достаточно противоречивые. Имеются данные об эффективности тримебутина при гипокинетических и гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника за счет действия на κ-рецепторы (угнетающие моторику) и μ-рецепторы (стимулирующие моторику) [37, 73, 74]. В то же время в метаанализе D.Lesbros-Pantoflickova и соавт. на основании двух клинических исследований сделан вывод о недостоверной эффективности

тримебутина в нормализации моторики кишечника и улучшении формы и частоты стула [75]. Указано, что прием данной группы средств (особенно у пациентов с СРК-3 и СРК-С) может спровоцировать или усилить констипацию.

Целесообразность применения спазмолитических препаратов в качестве средств для улучшения моторики при СРК сомнительна. Согласно систематическим обзорам, результаты большинства исследований, основанных на оценке динамики симптомов небольшого числа пациентов, не позволяют судить об эффективности спазмолитиков [31, 75].

Препарат Колофорт, влияя на все этапы патогенеза СРК, оказывает положительное действие на форму и частоту

стула у пациентов. По результатам многоцентрового двойного слепого контролируемого исследования эффект препарата у пациентов с СРК-3 и СРК-Д проявлялся в первые 14 дней лечения. К окончанию лечения через 12 нед 96% пациентов с СРК-Д из группы Колофорта имели 5-й тип стула по Бристольской шкале (против 72% группы плацебо; $\chi^2(1)=5,5$; $p=0,02$); в том числе у 48% пациентов был нормальный тип стула (35% – 4-й тип, 13% – 3-й тип).

Частота стула в неделю в группе Колофорта по сравнению с исходным у пациентов с СРК-Д к окончанию терапии снизилась в 2 раза; в группе пациентов с СРК-3 – увеличилась в 1,8 раза и не зависела от приема дополнительных препаратов (противодиарейных или слабительных) [46]. В сравнительном исследовании с тримебутином было показано превосходство Колофорта в нормализации частоты стула к 3-й недели лечения. К окончанию терапии (через 12 нед) различия достигли максимального значения – средняя динамика количества актов дефекации у пациентов с СРК-3 в группе Колофорта была в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения (рис. 6) [47].

В группе Колофорта 4 и 5-й тип стула к моменту окончания терапии наблюдался у 90% пациентов с СРК-Д, получавших исследуемый препарат, против 58% – в группе тримебутина (критерий Кохрана–Мантеля–Хенсзеля: $\chi^2=8,4$; $p=0,0038$; точный критерий Фишера: $p=0,0024$). Оценка динамики типа стула по Бристольской шкале у пациентов с СРК-3 также показала статистически значимое преимущество Колофорта по сравнению с тримебутином в нормализации типа стула (критерий Кохрана–Мантеля–Хенсзеля: $\chi^2=29,1$; $p=0,0001$) [47]. Положительная динамика в группе Колофорта была более выраженной: уже через 4 нед лече-

ния число пациентов с СРК-Д, отметивших улучшение, было в 1,3 раза больше, а пациентов с СРК-3 – в 1,4 раза больше. К окончанию терапии Колофорт оказался эффективнее тримебутина в отношении нормализации формы стула в группе пациентов с СРК-Д в 1,3 раза, а в группе пациентов с СРК-3 – в 1,5 раза (рис. 7).

В целом препараты разных групп, рекомендованные к приему при СРК, эффективны при нарушениях стула и хорошо переносятся пациентами. Тем не менее применение большинства средств не позволяет достичь устойчивой нормализации стула и не оказывает влияние на основной симптом СРК – абдоминальную боль. Новый подход к терапии СРК, заключающийся в использовании комплексных препаратов патогенетического действия, способствует купированию всех проявлений СРК независимо от его типа и предотвращает рецидив симптомов.

Синдром перекреста СРК и ФД

Определенную сложность представляет лечение пациентов с сочетанием ФД и СРК. Целью медикаментозной терапии при синдроме перекреста ФД и СРК являются устранение симптомов, обусловленных висцеральной гиперчувствительностью, повышение качества жизни пациентов и достижение длительной ремиссии с уменьшением потребности в приеме дополнительных лекарств. В качестве средств терапии рекомендуется использование препаратов, показавших свою эффективность в отношении как ФД, так и СРК, – агонистов опиоидных рецепторов (тримебутин) и растительных препаратов (STW 5) [76, 77]. При превалировании постпрандиальных симптомов ФД рекомендовано добавление к терапии прокинетиков –

антагонистов дофаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон) [21].

По данным метаанализа, тримебутин продемонстрировал эффективность в отношении симптомов ФД [78]. Согласно результатам сравнительных исследований со спазмолитическими препаратами, терапия тримебутином способствовала уменьшению выраженности симптомов ФД и СРК-Д. В отношении сочетания ФД с СРК-З тримебутин был неэффективен [79].

В доклинических исследованиях было установлено, что спиртовой экстракт лекарственных растений STW 5 снижал ацетилхолин и гистаминзависимую сократимость подвздошной кишки, обладал спазмолитическим эффектом, а чистый экстракт Iberis amara, наоборот, увеличивал значения базального тонуса и стимулировал сокращение атонических сегментов кишки. Наблюдаемые результаты позволили сделать вывод о двойном действии препарата, эффективного как при спастических, так и при гипотонических нарушениях моторики на фоне ФД и СРК [80, 81]. Результаты клинических плацебо-контролируемых рандомизированных исследований свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов ФЗ ЖКТ (боли в животе и нарушения стула) при приеме STW 5. Частота нежелательных явлений в исследуемой группе не превышала таковую в группе плацебо [77, 82]. В настоящее время относительно STW 5 нет данных о долгосрочной эффективности препарата и влиянии на частоту рецидивов.

Комплексный препарат Колофорт исследовался в отношении как ФД, так и СРК [45, 46]. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании была показана эффективность Колофорта в отношении симптомов ФД. Через 12 нед терапии интенсивность вздутия живота и частота приступов тошноты по сравнению с плацебо в группе Колофорта уменьшились в 1,5 и 3 раза соответственно ($p < 0,0001$, $p < 0,03$); рис. 8.

Сходная динамика наблюдалась в сравнительном исследовании Колофорта с тримебутином. К окончанию терапии (через 12 нед) в группе Колофорта наблюдалось уменьшение интенсивности вздутия живота на 65,8% (в 1,5 раза) по сравнению с исходным; динамика в группе сравнения была менее выраженной ($p < 0,0001$); рис. 9, а [45].

Частота приступов тошноты также значительно уменьшилась в группе Колофорта – на 82% по сравнению с исходным ($p < 0,05$); рис. 9, б [46]. Пациенты, получавшие исследуемый препарат, в течение исследования реже испытывали беспокойство по поводу дискомфорта в животе. Через 12 нед терапии выраженность неприятных ощущений в эпигастрии уменьшилась на 45% в группе Колофорта и на 37%, в группе тримебутина по сравнению с исходным ($p < 0,001$); рис. 9, в.

Таким образом, терапия синдрома перекреста требует назначения препаратов, доказавших свою эффективность и безопасность в лечении симптомов двух ФЗ ЖКТ. Препарат для лечения СРК в сочетании с ФД должен не только способствовать краткосрочному купированию симптомов, но и предотвращать их рецидив. Наиболее соответствующим этим требованиям является комплексный препарат Колофорт, оказывающий влияние на все звенья патогенеза ФЗ ЖКТ.

Заключение

СРК – наиболее распространенное ФЗ ЖКТ, значительно снижающее качество жизни пациентов. Терапия СРК должна способствовать эффективному купированию симптомов, предотвращать рецидивы и возникновение коморбидности с другими ФЗ ЖКТ. При этом необходимо избегать феномена полипрагмазии и увеличения количества побочных эффектов. Применение лекарственных средств симптоматического действия – спазмолитических препаратов, препаратов, купирующих запор/диарею, про-

кинетиков и растительных экстрактов – оказывает временный эффект и не всегда приводит к улучшению состояния пациентов. В этой связи в качестве новых средств патогенетического действия целесообразно рассматривать комплексные препараты для решения проблемы ФЗ ЖКТ, в частности СРК, ФД, и их сочетания у одного пациента. Использование препарата Колофорт с доказанным действием на разные звенья патогенеза заболевания при лечении всех типов СРК продемонстрировало соответствие препарата основным клиническим задачам, решаемым при терапии заболевания. Применение Колофорта позволяет достичь эффективного купирования симптомов СРК и синдрома перекреста с хорошей переносимостью, что обеспечивает высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии.

Литература/References

1. Filipovic B, Forbes A, Tepes B. Current Approaches to the Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterol Res Pract* 2017; 2017: 4957154.
2. Андреев Д.Н., Заборовский А.В. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27 (1): 4–11. / Andreev D.N., Zaborovsky A.V. et al. Evaluation of the functional gastrointestinal diseases concept from standpoints of Rome IV (2016) diagnostic criteria (review). *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2017; 27 (1): 4–11. [in Russian]
3. Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States Part II: Lower gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2009; 136 (3): 741–54.
4. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 203–2.
5. Kovacic K. Current concepts in functional gastrointestinal disorders. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27 (5): 619–24.
6. De Palma G, Collins SM et al. The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol* 2014; 592: 2989–97.
7. Morris-Yates A, Talley NJ, Boyce PM et al. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1311–7.
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Резолюция Экспертного совета: Как улучшить результаты лечения больных с функциональной диспепсией и синдромом раздраженного кишечника? *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26 (2): 101–4. / Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A. et al. The resolution of Advisory council: How to improve treatment results functional dyspepsia and irritable bowel syndrome? *Ros. zhurn. gastroenterologii, hepatologii, koloproktologii*. 2016; 26 (2): 101–4. [in Russian]
9. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: A survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25 (5): 599–608.
10. Drossman DA, Chang L et al. Rome IV, functional gastrointestinal disorders, disorders of gut-brain interaction. Fourth, The Rome Foundation, Raleigh (NC), 2016.
11. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (7): 712–21.
12. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393–407.
13. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* 2016; 150 (6): 1262–79.
14. Ohman L, Simrén M. Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7 (3): 163–73.
15. Sinagra E, Pompei G, Tomasello G et al. Inflammation in irritable bowel syndrome: Myth or new treatment target? *World J Gastroenterol* 2016; 22 (7): 2242–55.
16. Bashashati M, Rezaei N, Shafieyoun A et al. Cytokine imbalance in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26 (7): 1036–48.
17. Martin-Viñas JJ, Quigley EM. Immune response in irritable bowel syndrome: A systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis* 2016; 17 (9): 572–58.
18. Barbara G, Cremon C, Carini G et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 17 (4): 349–59.
19. Quigley EM et al. World Gastroenterology Organization global guidelines irritable bowel syndrome: a global perspective update September 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (9): 704–13.
20. Stanghellini V, Chan FCL, Hasler WL et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1380–92.

21. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. и др. Диагностика и лечение функциональной диспепсии. Методические рекомендации для врачей. М.: РГА, 2011. / Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. et al. Diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Recommendations for practician. M.: RGA, 2011. [in Russian]
22. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. ПМЖ. Гастроэнтерология. 2014; 31: 2222–6. / Pakhomova I.G., Belousova L.N. Irritable bowel syndrome. Clinical guidelines and perspectives for treatment. RMZh. Gastroenterologia. 2014; 31: 2222–26. [in Russian]
23. Koloski NA, Boyce PM, Jones MP et al. What level of IBS symptoms drives impairment in health-related quality of life in community subjects with irritable bowel syndrome? *Qual Life Res* 2012; 21: 829–36.
24. Lembo T, Naliboff B, Munakata J et al. Symptoms and visceral perception in patients with pain-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1320–6.
25. Den Hertog A, Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur J Pharmacol* 1987; 138 (3): 367–74.
26. Lee KJ, Kim NY, Kwon JK et al. Efficacy of ramosetron in the treatment of male patients with irritable bowel syndrome with diarrhea: a multicenter, randomized clinical trial, compared with mebeverine. *Huh Motil* 2011; 23 (12): 1098–104.
27. Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J* 2014; 23 (1): 105–13.
28. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin* 1980; 6 (6): 437–43.
29. Darvish-Damavandi M, Nikfar S, Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (5): 547–53.
30. Ruepert L, Quarero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 8: CD003460.
31. Heading R, Bardha K, Hollerbach S et al. Systematic review: the safety and tolerability of pharmacological agents for treatment of irritable bowel syndrome – a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 207–36.
32. Malysz J, Faraway LA, Christen MO et al. Pinaverium acts as L-type calcium channel blocker on smooth muscle of colon. *Physiol Pharmacol* 1997; 75 (8): 969–75.
33. Zheng L, Lai Y, Lu W. Pinaverium Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in a Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13 (7): 1285–92.
34. López-Alvarenga JC, Sobrino-Cossío S, Remes-Troche JM et al. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100 mg plus simethicone 300 mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex* 2013; 78 (1): 21–7.
35. Di Simone A et al. Translation: Pinaverium in the treatment of irritable bowel syndrome. *Min Diet Gastr* 1981; 27: 579–84.
36. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (3): 355–61.
37. Минущкин О.Н., Елизаветина Г.А. Патофизиология абдоминальной боли. Современные подходы к терапии моторных нарушений. Эффективная фармакотерапия 2012; 25: 20–7. / Minushkin O.N., Elizavetina G.A. Abdominal pain pathophysiology. Modern approaches to motor dysfunction treatment. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2012; 25: 20–7. [in Russian]
38. Lee SY, Kim MY, Kang SY et al. A case of trimebutine-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2011; 60 (4): 555–6.
39. Reyes JJ, Fariña MC. Allergic contact dermatitis due to trimebutine. *Contact Dermatitis* 2001; 45 (3): 164.
40. Martínez-Vázquez MA et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Revista Gastroenterología México* 2012; 77 (2): 82–90.
41. Hou X, Chen S, Zhang Y et al. Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), Assessed Using the IBS–Quality of Life (IBS–QOL) Measure After 4 and 8 Weeks of Treatment with Mebeverine Hydrochloride or Pinaverium Bromide: Results of an International Prospective Observational Cohort Study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Invest* 2014; 34 (11): 783–93.
42. Brandt LJ, Chey WD et al. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (1): 1–35.
43. Зуева Е.П., Крылова С.Г., Гурьянова Н.Н. Экспериментальное исследование спазмолитической активности препарата Колофорт у мышей. XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2012; с. 380. / Zueva E.P., Krylova S.G., Gurianova N.N. Experimental study of Kolofort antispasmodic activity at mice. XIX Rossiisky natsionalny congress “Chelovek i lekarstvo” 2012; p. 380. [in Russian]
44. Родионова Н.Н., Горбунов Е.А., Мысливец М.А. Влияние препарата Колофорт на моторно-эвакуаторную функцию желудка: результаты доклинического исследования. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 2014; с. 317. / Rodionova N.N., Gorbunova E.A., Myslivets M.A. Effect of Kolofort on gastric motor function: preclinical study results. XXI Rossiisky natsionalny congress “Chelovek i lekarstvo” 2014; p. 317. [in Russian]
45. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р. и др. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ. Гастроэнтерология. 2014; 1: 36–43. / Avalueva E.B., Adasheva T.V., Andrianova E.N. et al. The Effectiveness and Safety of Kolofort in Irritable bowel syndrome therapy: a multicenter randomized double-blind CCT. *Gastroenterologia*. 2014; 1: 36–43. [in Russian]
46. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность схем лечения синдрома раздраженного кишечника (результаты сравнительного исследования). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 19–26. / Maev I.V., Samsonov A.A., Yashina A.V. et al. Clinical efficacy and safety of treatment regimens for irritable bowel syndrome (a comparative study). *Consilium Medicum*. 2016; 18 (8): 19–26. [in Russian]
47. Chen L, Ilham SJ, Feng B. Pharmacological Approach for Managing Pain in Irritable Bowel Syndrome: A Review Article. *Anesth Pain Med* 2017; 7 (2): 427–47.
48. Regnard C, Twycross R, Mihalyo M et al. Loperamide. *J Pain Symptom Manage* 2011; 42: 319–23.
49. Lacy BE. Diagnosis and treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Int J Gen Med* 2016; 11 (9): 7–17.
50. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Warns about Serious Heart Problems with High Doses of the Antidiarrheal Medicine Loperamide (Imodium), Including from Abuse and Misuse [On line], 2016. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm504617.html>
51. Douma JA, Smulders YM. Loperamide for acute infectious diarrhea. *Ned Tijdschr Geneesk* 2015; 159: A9132.
52. Nelson JM, Griffin PM, Jones TF et al. Antimicrobial and antimotility agent use in persons with shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infection in FoodNet Sites. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (9): 1130–2.
53. Kreisli WC, Liow JS, Kimura N et al. P-glycoprotein function at the blood-brain barrier in humans can be quantified with the substrate radiotracer 11C-N-desmethyl-loperamide. *J Nucl Med* 2010; 51 (4): 559–66.
54. Wu PE, Juurlink DN. Clinical Review: Loperamide Toxicity. *Emerg Med* 2017; 70 (2): 245–2.
55. Mahraoui L, Heyman M, Plique O et al. Apical effect of diosmectite on damage to the intestinal barrier induced by basal tumor necrosis factor-alpha. *Gut* 1997; 40: 339–43.
56. Chang FY, Lu CL, Chen CY et al. Efficacy of dioctahedral smectite in treating patients of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2266–72.
57. Dumitrascu DL, Stanculete M, Mitrea I et al. The effect of two anti-diarrhoeal drugs on the psychosocial adjustment to illness in chronic functional diarrhea. *Rom J Intern Med* 2004; 42 (1): 191–7.
58. Tack J, Müller-Lissner S et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation – European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23 (8): 697–710.
59. Awad RA, Camacho S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyethylene glycol effects on fasting and postprandial rectal sensitivity and symptoms in hypersensitive constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Colorectal Dis* 2010; 12: 1131–8.
60. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1508–15.
61. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7 (7): CD007570.
62. Candy D, Edwards D, Geraint M. Treatment of Faecal Impaction with Polyethylene Glycol Plus Electrolytes (PGE+E) Followed by a Double-blind Comparison of PEG+E Versus Lactulose as Maintenance Therapy. *J Pediatric Gastroenterology Nutrition* July 2006; 43 (6): 65–70.
63. Khoshoo V, Armstead C, Landry L. Effect of a laxative with and without tegaserod in adolescents with constipation predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 191–6.
64. Greenslade R. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation. *Int J Nurs Pract* 2017; 23: 125–34.
65. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gut* 2011; 60: 209–18.
66. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A et al. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 897–903.

67. Kamm MA, Müller-Lissner S, Wald A et al. Stimulant laxatives are effective in chronic constipation: multi-center, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of bisacodyl. *Gastroenterology* 2010; 138 (1): 228.
68. Xing JH, Soffer EE. Adverse effects of laxatives/ *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1201–9.
69. Шептулин А.А. Прукалоприд в лечении хронических запоров функциональной природы. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012; 22 (1): 9–13. / Sheptulin A.A. Prucalopride in treatment of functional chronic constipation. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012; 22 (1): 9–13. [in Russian]
70. Sajid MS, Hebbbar M, Baig MK et al. Use of Prucalopride for Chronic Constipation: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Randomized, Controlled Trials. *Neurogastroenterol Motil* 2016; 22 (3): 412–22.
71. Camilleri M, Beyens G, Kerstens R. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009; 21 (12): 1256–117.
72. Lu CL, Chen CY, Chang FJ et al. Effect of a calcium channel blocker and antispasmodic in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 925–30.
73. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Мед. совет.* 2016; 19: 82–6. / Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A. Trimebutine in the treatment of Irritable Bowel Syndrome and Other Functional Gastrointestinal disorders. *Med. sovet.* 2016; 19: 82–6. [in Russian]
74. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2008; 5: 12–6. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M. Options of trimebutine application in treatment of irritable bowel syndrome. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2008; 5: 12–6. [in Russian]
75. Lesbros-Pantofflickova D, Michetti P, Fried M et al. Meta-analysis: the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1253–69.
76. Aktas A, Caner B, Ozturk F et al. The effect of trimebutine maleate on gastric emptying in patients with non-ulcer dyspepsia. *Ann Nucl Med* 1999; 13: 231–4.
77. Ottilinger B, Storr M, Malfertheiner P et al. STW 5 (Iberogast®) — a safe and effective standard in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wschr* 2013; 163: 65–72.
78. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 (3): 304–10.
79. Zhong YQ et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2007; 46 (11): 899–902.
80. Simmen U, Kelber O et al. Binding of STW 5 (Iberogast®) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13: 51–55B.
81. Ammon HP, Kelber O, Okpanyi SN. Spasmodic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. *Phytomedicine* 2006; 13 (5): 67–74.
82. Melzer J, Rösch W, Reichling J et al. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 11 (12): 1279–87.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Самсонов Алексей Андреевич – д-р мед. наук, проф., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Лобанова Елена Георгиевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Михеева Ольга Михайловна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием диагностики, реабилитации и апитерапии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина». E-mail: o.mihееva@mknc.ru

Яшина Александра Валерьевна – ассистент, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Аксельрод Анна Григорьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»