

Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения

Д.И. Трухан[✉], В.В. Голошубина

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Среди функциональных гастроинтестинальных расстройств синдром раздраженного кишечника (СРК) по праву продолжает сохранять ведущие позиции. СРК является своеобразным эталоном для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку это наиболее распространенная, изученная и изучаемая патология. Так, по запросу «Irritable Bowel Syndrome» в электронной базе PubMed на 30.07.2022 найдено 16 599 источников, а по запросу «синдром раздраженного кишечника» в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU – 6316. В первой части обзора рассматриваются актуальные аспекты этиологии, патогенеза и клиники СРК. Актуальность проблемы СРК связана со значительным снижением качества жизни пациентов. В обзоре сделан акцент на роли психоэмоциональных расстройств, изменений, локализованных на уровне кишечной стенки, а также на роли COVID-19 в развитии СРК. Абдоминальная боль как ведущее проявление СРК связана в первую очередь со спазмом. В этом контексте спазмолитические препараты можно рассматривать не только как симптоматические, но и как средства патогенетической терапии СРК. Во второй части обзора подробно рассмотрены возможности одного из миотропных спазмолитиков в лечении СРК – мебеверина гидрохлорида.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, этиология, патогенез, качество жизни, психоэмоциональные расстройства, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, клиника, абдоминальная боль, лечение, спазмолитики, мебеверин

Для цитирования: Трухан Д.И., Голошубина В.В. Синдром раздраженного кишечника: актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения. Consilium Medicum. 2022;24(5):297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review

Dmitry I. Trukhan[✉], Viktoriia V. Goloshubina

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Abstract

Among functional gastrointestinal disorders, Irritable bowel syndrome (IBS) rightfully continues to maintain its leading position. IBS is a kind of standard for understanding the pathogenetic essence of functional diseases of the digestive system, since it is the most common, studied and studied pathology. So, for the query "Irritable Bowel Syndrome" in the electronic database PubMed – as of July 30, 2022, 16 599 sources were found, and for the query "Irritable Bowel Syndrome" in the scientific electronic library eLIBRARY.RU – 6316. The first part of the review deals with topical aspects of the etiology, pathogenesis and clinical presentation of IBS. The urgency of the problem of IBS is associated with a significant decrease in the quality of life of patients. The review focuses on the role of psycho-emotional disorders, changes localized at the level of the intestinal wall; and a new coronavirus infection COVID-19 in the development of IBS. Abdominal pain as the leading manifestation of IBS is associated primarily with spasm. In this context, antispasmodic drugs can be considered not only as symptomatic agents, but also as pathogenetic therapy for IBS. In the second part of the review, the possibilities of one of the myotropic antispasmodics, mebeverine hydrochloride, in the treatment of IBS are considered in detail.

Keywords: irritable bowel syndrome, etiology, pathogenesis, quality of life, psychoemotional disorders, increased epithelial permeability syndrome, clinic, abdominal pain, treatment, antispasmodics, mebeverine

For citation: Trukhan DI, Goloshubina VV. Irritable bowel syndrome: current aspects of etiology, pathogenesis, clinic and treatment: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):297–305. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201861

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [1].

Временной и диагностические критерии СРК уточнены в последней редакции консенсуса «Римские критерии-IV» (2016 г.) – наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю в течение 3 мес, ассоциированной с 2 и более симптомами/факторами: дефекацией, изменением частоты и формы стула [2, 3]. При этом симптомы анамнестически должны отмечаться в те-

чение последних 6 мес и более в отсутствие явных анатомических и физиологических отклонений при рутинном клиническом обследовании.

Следует отметить еще одно определение СРК, предложенное отечественной гастроэнтерологической школой: СРК – биопсихосоциальное заболевание, при котором у пациентов с определенным складом личности под влиянием социального стресса или перенесенной кишечной инфекции формируются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики кишки, проявляющиеся кишечными симптомами заболевания, такими как боль в животе, метеоризм и нарушения стула [4].

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Голошубина Виктория Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vikulka03@mail.ru

[✉]Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Viktoriia V. Goloshubina – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: vikulka03@mail.ru

Среди функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР) СРК продолжает сохранять ведущие позиции. СРК является своеобразным эталоном для понимания патогенетической сути функциональных заболеваний органов пищеварения, поскольку это наиболее распространенная, изученная и исследуемая патология. Так, по запросу «Irritable Bowel Syndrome» в электронной базе PubMed на 30.07.2022 найдено 16 599 источников, а по запросу «синдром раздраженного кишечника» в научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU – 6316. В рамках обзора мы рассматриваем актуальные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и лечения СРК.

Распространенность СРК составляет 15–20%, при том что 2/3 лиц, испытывающих симптомы СРК, не обращаются к врачам («феномен айсберга»). Уровень культуры и социальное положение определяют частоту обращаемости населения по поводу СРК: в развитых странах она высока, и распространенность заболевания может достигать 30%, а в таких странах, как Таиланд и Иран, составляет 3–4%. Заболеваемость СРК в среднем равна 1% в год. Средний возраст пациентов – 24–41 год. Соотношение женщин и мужчин колеблется от 1:1 до 4:1 [5–7].

Актуальность проблемы СРК связана и со значительным снижением качества жизни. Сравнение пациентов с СРК, сахарным диабетом, острым инфарктом миокарда, бронхиальной астмой, артериальной гипертензией и депрессией показало, что у лиц, страдающих СРК, качество жизни сравнимо с таковым у пациентов, страдающих депрессией, и является наиболее низким среди всех обследуемых групп [8, 9]. Снижение качества жизни при СРК сопровождается выраженностью тревожных и депрессивных симптомов [10–12].

Заболевание наносит большой экономический ущерб обществу как по прямым показателям затрат на медицинское обслуживание и лечение, так и по непрямым показателям, включающим компенсацию временной нетрудоспособности. Так, ежегодные прямые и косвенные затраты, связанные с СРК, достигают до 6–8 млрд евро в Италии [13] и более 123 млрд юаней в Китае [14].

Этиология и патогенез

В Римских критериях IV (2016 г.) отмечается, что причины и механизмы формирования СРК до настоящего времени окончательно не изучены. Часто одновременно действуют не один, а несколько причинных факторов, которые запускают соответственно несколько патофизиологических механизмов. Среди них сегодня особой актуальностью обладают социально-экономический статус, генетическая предрасположенность, фенотипическая предрасположенность (риск формирования заболевания у ребенка родителями, страдающими СРК), психологические аспекты, висцеральная гиперчувствительность, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), изменения в нейроэндокринной системе (ось «головной мозг–кишка»), субклиническое (low grade) воспаление, концепция постинфекционного СРК, нарушения кишечного микробиоценоза, диетические факторы [2, 5].

К основным факторам риска относят женский пол (риск в 4 раза выше), возраст (до 30–40 лет), место проживания (мегаполисы), образование (высшее), профессиональную принадлежность (работники умственного труда и работники культуры), социальную среду обитания (неполные семьи, детские дома), низкий уровень социальной поддержки.

Согласно современной концепции патогенеза СРК в формировании данного заболевания важную роль играют генетическая предрасположенность, а также психосоциальные факторы, включающие в себя стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолевать стресс) и недостаточную социальную поддержку. Сочетание данных составляющих приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности и нарушению моторики кишки [1, 2].

Роль психоэмоциональных расстройств

Доказана прямая зависимость возникновения симптомов СРК от наличия стрессовых ситуаций в жизни пациента. При этом психотравмирующая ситуация может быть перенесена в детстве (потеря одного из родителей, сексуальные домогательства), за несколько недель или месяцев до начала заболевания (развод), может принять хронический характер, сохраняясь длительное время (тяжелая болезнь кого-либо из близких).

Развитию СРК могут способствовать личностные особенности, обусловленные генетически или сформировавшиеся под влиянием окружающей среды. Для пациентов с СРК характерны высокий уровень тревожности, повышенная возбудимость, расстройство сна, отмечается подверженность депрессии и склонность к хроническому «болезненному» поведению. Считается, что по характеру выраженности нервно-психических реакций больные с СРК составляют пограничную группу между нормой и психопатологией. СРК является во многих случаях своеобразной клинической формой невротического расстройства, при котором ведущими клиническими проявлениями становятся кишечные симптомы [15–18].

При СРК имеет место коморбидность отдельных психопатологических синдромов в рамках соматизированного психического расстройства. Его клиническое содержание представлено соматоформной вегетативной дисфункцией в структуре коморбидных синдромов – депрессивного, невротического, шизотипического [19]. Для пациентов с СРК характерна психологическая дезадаптация: так, при рефрактерном течении заболевания (как при запоре, так и при диарее) показатели дистресса, депрессии, тревоги и соматизации выше, чем при нерифрактерном СРК и в контрольной группе [20].

Сопутствующие тревожные, депрессивные, ипохондрические расстройства отмечают у 75–100% больных СРК. В ряде случаев клинически значимое сопутствующее психическое расстройство может приводить к усилению выраженности гастроэнтерологических симптомов [21–23].

СРК ассоциируется со снижением психического (шкала McGill Quality of Life) и физического (шкала Perceived Quality of Life) качества жизни и проблемами со сном [24]. Влияние тяжести СРК на психическое и физическое качество жизни опосредовано гастроинтестинальной тревожностью. Помимо желудочно-кишечной тревожности депрессивные симптомы имеют значение для психического качества жизни, а тяжесть соматических симптомов – для физического. Более низкое качество жизни отмечают у пациентов женского пола [25]. Лица с СРК имеют худшее качество жизни, связанное со здоровьем (шкала Health-related Quality of Life – HRQoL), чем пациенты с некоторыми другими состояниями, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет и терминальная стадия почечной недостаточности, при этом у пациентов с более тяжелыми кишечными симптомами качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL), снижается в большей степени по сравнению с пациентами с более легкими симптомами [26].

Изменения, локализованные на уровне кишечной стенки

В последнее десятилетие все больше внимания уделяется возможной связи между повышенной проницаемостью слизистой оболочки кишечника, воспалением и висцеральной гиперчувствительностью. Предполагается, что различные триггеры приводят к структурным и функциональным аномалиям слизистой барьера, повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушению плотных контактов у пациентов с СРК и развитию клинической симптоматики [27–32].

К изменениям, локализованным на уровне кишечной стенки, относятся увеличение экспрессии сигнальных ре-

цепторов, белков плотных контактов, нарушение цитокинового профиля, неспецифическое воспаление, а также изменение качественного и количественного состава кишечной микрофлоры. Представители условно-патогенной и патогенной микрофлоры, обладающие факторами адгезии и проникающие в лимфоидные фолликулы, могут запускать каскад иммунных реакций, которые приводят к развитию воспаления в кишечной стенке, проявляющегося повышением уровня интраэпителиальных лимфоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов, тучных клеток в слизистой оболочке кишечника. Информация о наличии воспаления трансформируется в электрический сигнал, который проводится по чувствительным нервным волокнам к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (в первую очередь лимбической системы) и усилению эфферентной иннервации кишечника [31].

Определенную роль в развитии СРК может играть синдром повышенной эпителиальной проницаемости ЖКТ: так, при СРК с диареей в тощей кишке продемонстрированы молекулярные изменения в плотных контактах сигнального пути, которые связаны с патобиологией слизистой оболочки и клиническими проявлениями. Нарушение кишечной проницаемости, обусловленное снижением экспрессии белков, принимающих участие в формировании плотных контактов между эпителиоцитами, способствует гиперсенситивности, служит основой формирования симптомов СРК. Изменение состава кишечной микрофлоры у пациентов с СРК характеризуется уменьшением содержания бактериальных клеток, способных восстанавливать адекватную проницаемость слизисто-эпителиального барьера за счет увеличения экспрессии белков плотных контактов и количества условно-патогенных и патогенных бактерий, метаболиты которых способствуют развитию и персистенции синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [31].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19)

Вспышка COVID-19 вызвала огромный стресс и беспокойство среди населения. Строгие меры по противодействию чрезвычайной ситуации COVID-19, включая физическое дистанцирование и ограничение активной жизнедеятельности, также сказываются на физическом и психическом здоровье пациентов [7].

Длительные меры жесткого контроля/локдауна повлияли на психологическое здоровье людей, приведя к повышению уровня стресса, развитию тревожности и депрессии среди населения. Воздействие стресса в свою очередь приводит к манифестации или усилению симптомов СРК, что отражается на повседневной активности и качестве жизни пациентов [33, 34]. Информационное освещение проблемы COVID-19 часто вызывает стрессовое влияние на психологический статус населения, что может быть причиной роста впервые выявленных случаев СРК, а также усиления выраженности симптомов у пациентов с уже установленным диагнозом [35]. Итальянские ученые отметили, что симптомы СРК ухудшились за месяцы изоляции и вынужденного пребывания дома, даже несмотря на то, что небольшое число включенных в исследование пациентов могли недооценить его влияние на качество жизни [36]. Дисбаланс микрофлоры кишечника в сочетании с воздействием хронического стресса, обусловленного пандемией COVID-19, лежат в основе развития гастроинтестинальных симптомов у пациентов с коронавирусной инфекцией в активной стадии и в период выздоровления [37].

Большинство лиц, переболевших COVID-19, полностью выздоравливают в течение нескольких недель. Длительность периода восстановления сильно варьирует и зависит от возраста, существующих сопутствующих заболеваний в дополнение к тяжести перенесенного заболевания. Но у

части лиц даже после легкой формы болезни в течение недель или месяцев сохраняются некоторые симптомы или появляются новые после первоначального выздоровления, вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [38].

Вторыми по частоте после респираторных симптомов в рамках постковидного синдрома являются различные симптомы со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, нарушения сна, повышение тревожности и др. К проявлениям постковидного синдрома относят психические симптомы (депрессию, тревогу, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают аносмию, агевзию, головокружение, головную боль, судорожный синдром [39]. Сохраняющаяся неврологическая симптоматика может приводить к расстройствам взаимодействия оси «кишка–головной мозг» (ЖКТ–ЦНС) – disorders of gut-brain interaction – и способствовать увеличению частоты СРК и других ФГИР [7, 40].

Таким образом, на сегодняшний день СРК рассматривается как полиэтиологическое заболевание со сложными многокомпонентными патофизиологическими механизмами [41].

Клиническая картина СРК

Выделяются кишечные (характерная триада: боль в животе, расстройство стула и метеоризм) и внекишечные симптомы. Абдоминальная боль является обязательным компонентом клинической картины СРК. Она имеет широкий спектр интенсивности – от легкого дискомфорта, терпимой ноющей боли до интенсивной постоянной схваткообразной и даже нестерпимой острой боли, имитирующей клиническую картину синдрома толстокишечной псевдообструкции (синдрома Огилви). Пациент может характеризовать боль как неопределенную, жгучую, тупую, ноющую, постоянную, кинжальную, выкручивающую.

Как правило, боль локализуется внизу живота, преимущественно в подвздошных областях, чаще в левой подвздошной области, но может отмечаться практически в любом отделе вплоть до эпигастрия. Боль носит непрерывно рецидивирующий характер, причем периоды обострения чаще всего связаны с нарушениями диеты, стрессовыми факторами, переутомлением и т.д. У женщин возможно усиление боли во время менструаций.

Для больных с СРК характерно появление боли сразу после еды. На ее фоне отмечают вздутие живота, метеоризм, усиление перистальтики кишечника, диарею или урежение стула. Боли стихают, как правило, после дефекации и отхождения газов, приема спазмолитиков. Важной отличительной особенностью болевых синдромов при СРК считается отсутствие боли в ночные часы. Болевой синдром при СРК не сопровождается потерей массы тела, лихорадкой, анемией, увеличением скорости оседания эритроцитов и другими симптомами «красных флагов».

Лечение

Общие лечебные мероприятия включают в себя образование больных, снятие напряжения, диетические рекомендации и ведение дневника питания. Важным аспектом является создание терапевтического союза между врачом и пациентом, подразумевающего общий для врача и пациента взгляд на природу симптомов заболевания и диагноз, соглашение в отношении лечебной стратегии (выбор препарата, ожидание формирования эффекта, терпение при смене лекарств, адаптация к нежелательным эффектам) и граници терапевтических ресурсов.

Определяющий симптом СРК – абдоминальная боль, купирование которой у многих пациентов сопровождается

уменьшением выраженности расстройств стула (диареи, запоров) и вздутия живота. Основная причина симптомов СРК – спазм. Абдоминальная боль как ведущее проявление СРК связана в первую очередь именно со спазмом. В этом контексте спазмолитические (от греч. *spasmos* – спазм/судорога и *lysis/lytikos* – избавление/освобождение) препараты можно рассматривать не только как симптоматические, но и как средства патогенетической терапии СРК [42, 43].

Метаанализы клинических исследований, в которых спазмолитики сравнивали с другими видами лечения или плацебо, подтвердили положительные эффекты спазмолитических препаратов и хорошие профили их безопасности [44–47]. В отечественных клинических рекомендациях [1] и рекомендациях экспертов [44–49] также указано, что пациентам с СРК при наличии жалоб на боли в животе рекомендуются спазмолитики для купирования болевого синдрома.

По механизму действия данные препараты делятся на нейротропные и миотропные. Нейротропные вызывают спазмолитический эффект путем угнетения нервной импульсации – нарушения передачи нервных импульсов в вегетативных ганглиях или в области окончаний вегетативных нервов, стимулирующих гладкие мышцы (холинолитические средства). Миотропные спазмолитики воздействуют непосредственно на гладкомышечные клетки – снижают тонус гладкомышечных органов путем прямого влияния на биохимические процессы в гладкомышечных клетках, блокируя натриевые и кальциевые каналы, ингибируя фосфодиэстеразу (производные изохинолина), являясь донаторами оксида азота (нитраты) [43].

СРК характеризуется высокой частотой рецидивов, что может потребовать длительной терапии. Так, шведские ученые отметили, что более 1/2 больных с СРК указывают на сохранение симптомов при опросе через 1 год и 7 лет, а еще 1/4 имеют постоянные умеренные симптомы СРК [50]. С учетом хронического течения заболевания в качестве препаратов, рекомендованных американскими гастроэнтерологами (American College of Gastroenterology) для длительного применения, используют миотропные спазмолитики [51]. Они подходят как для длительного использования, так и в качестве терапии «по требованию» [44, 52].

Мебеверина гидрохлорид

Одним из миотропных спазмолитиков, зарекомендовавших себя при лечении СРК, является мебеверина гидрохлорид, который оказывает прямое влияние на активность мышц кишечника. Он представляет собой производное гидроксibenзамида и оказывает относительно специфическое действие на гладкомышечные клетки без антихолинергических побочных эффектов [53].

Мебеверин является селективным миотропным спазмолитиком, который, блокируя Na^+ каналы, оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, ингибирует накопление внутриклеточного кальция, ограничивает выход K^+ из клетки и практически не всасывается в кровь, реализуя свои эффекты в кишечнике, что объясняет его высокую селективность к гладким мышцам ЖКТ [54].

При этом благодаря блокаде депо кальция из внеклеточного пространства мебеверин оказывает нормализующий эффект на моторику кишечника [55, 56], не вызывая постспазмолитическую гипотонию [57, 58]. Этот эффект мебеверина выгодно отличает его от других миотропных спазмолитиков, способных вызывать длительную гипотонию, и позволяет избежать такого нежелательного явления при спазмолитической терапии, как гипомоторная констипация [59].

В экспериментальном исследовании мебеверин оказался в 3 раза эффективнее папаверина в подавлении перистальтического рефлекса подвздошной кишки [60]. Местный анестетический эффект мебеверина связан с блокирова-

нием потенциал-зависимых натриевых каналов и в 2 раза более выражен, чем у прокаиона. При этом исследователи из Нидерландов отметили, что мебеверин не вызывает значимых центральных или периферических побочных эффектов в отличие от классических местных анестетиков ввиду низкой биодоступности [57].

Мебеверин проявляет лекарственную активность только при наличии исходного гладкомышечного спазма – у здоровых добровольцев применение мебеверина не сопровождалось изменением моторной функции ЖКТ [56, 58]. Препарат уменьшает висцеральную гиперчувствительность [53], патогенез которой при СРК с преобладанием запора связан с нарушением натриевого обмена на клеточном уровне, поэтому в таких случаях из группы миотропных спазмолитиков более эффективен мебеверин [61].

Данный препарат можно применять для лечения боли и спазмов, вызванных различными моторными нарушениями кишечника. Его эффективность и безопасность продемонстрированы в контролируемых исследованиях и открытых клинических испытаниях [46, 53]. В одном из последних систематических обзоров, в который вошли 22 исследования, в том числе 19 рандомизированных, 2 обсервационных ретроспективных и 1 нерандомизированное простое слепое исследование, выбранные с января 1965 по январь 2021 г. в результате систематического поиска в основных электронных медицинских базах данных (PubMed, EMBASE и Cochrane), авторы делают вывод, что мебеверин является эффективным вариантом лечения СРК, имеет хороший профиль безопасности и низкую частоту побочных эффектов [62].

Мебеверин позитивно влияет и на другие кишечные симптомы СРК – снижает частоту дефекаций у пациентов с диареей, улучшает консистенцию кала у пациентов с запорами [63]. Данное лекарственное средство наряду с уменьшением интенсивности абдоминальной боли приводит к значимому росту качества жизни пациентов с различными вариантами СРК [64].

Сочетанное действие мебеверина обеспечивает выраженную спазмолитическую активность и высокий профиль безопасности [65]. Низкая частота нежелательных явлений, отсутствие системных побочных действий (со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочеполовой системы) при использовании мебеверина обусловлены его высокой селективностью [66].

При приеме внутрь 400 мг мебеверина в сутки побочные эффекты не отмечены [44, 67]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрированы эффективность и безопасность длительных схем терапии с мебеверином. Французские исследователи назначали препарат на 12 мес, при этом не зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления, случая привыкания или синдрома отмены. Эти данные свидетельствуют об эффективности препарата в терапии СРК, а также его безопасности, даже при длительном использовании [68].

Важный аспект безопасности мебеверина заключается в том, что препарат метаболизируется в организме без участия ферментов системы цитохрома P450 в отличие, например, от тримебутина, что позволяет применять мебеверин у коморбидных пациентов в условиях комедикации [69]. Итальянские ученые указывают на возможное удлинение интервала QT и последующий проаритмический эффект тримебутина [70]. Применение мебеверина не связано с нарушениями сердечного ритма и менструального цикла [65].

Выраженный спазмолитический эффект препарата, его хороший профиль безопасности позволяют использовать его для длительного лечения больных СРК [71, 72].

В Резолюции Экспертного совета «Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их

лечения» [48] отмечается, что при лечении СРК рекомендованы спазмолитики. Оценку эффективности терапии следует проводить через 4 нед лечения, возможно также продление курса до 6–12 мес в режиме «по требованию». Препаратом выбора в данной группе лекарственных средств в настоящее время является мебеверин – селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта, расслабляя гладкомышечные клетки кишечника, независимо от причины спазма, не вызывая постспазмолитическую гипотонию кишечника, что дает преимущества при проведении курсовой терапии. Длительные курсы не приводят к снижению эффективности мебеверина.

В клинической картине ФГИР часто отмечают синдром перекреста клинических проявлений различных функциональных заболеваний ЖКТ, и СРК не является исключением. Так, около 1/2 пациентов с СРК имеют функциональные нарушения билиарного тракта [49, 73]. Мебеверин в этом случае является препаратом выбора в качестве базы патогенетической терапии, направленной на нормализацию моторики ЖКТ. Мебеверин в дозе 400 мг/сут рассматривают в числе препаратов выбора для терапии моторных нарушений при COVID-19 [40].

Данное лекарственное средство присутствует на фармацевтическом рынке со второй половины 1960-х годов [74]. В Российской Федерации зарегистрировано 2 его дозировки – 135 и 200 мг и обе показаны для терапии СРК. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке присутствует оригинальный препарат и генерики мебеверина. Целью генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [75, 76].

Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят большую пользу обществу при меньших затратах, чем оригинальные препараты. Генериковая Фармацевтическая Ассоциация (GPhA) констатировала, что за первое десятилетие XXI в. за счет генериков система здравоохранения США сэкономила около 3/4 трлн дол. В США по итогам 2010 г. в десятке самых выписываемых рецептурных лекарств не было ни одного оригинального препарата. На генерики пришлось 78% рецептов, обработанных розничными аптеками, клиниками и госпиталями. Сходная ситуация сложилась и в Великобритании, где 4 из 5 назначаемых врачами лекарств относятся к генерикам [75–78].

Формальные требования для производства генериковых и оригинальных лекарственных препаратов должны быть сходными и соответствующими принципам и правилам надлежащей производственной практики – Good Manufacturing Practice (GMP). GMP является общепризнанным международным стандартом, разработанным Всемирной организацией здравоохранения, который регламентирует процесс изготовления лекарств. Стандарт GMP определяет параметры каждого производственного этапа – от материала, из которого сделан пол в цехе, до количества микроорганизмов на кубометр воздуха. Жесткие нормы служат одной непосредственной цели – обеспечить тотальный контроль качества лекарственных средств [77, 78].

Российская фармацевтическая компания «ОЗОН» представила брендированный генерик мебеверина Мебеспалин® в 2 дозировках – таблетки 135 мг, покрытые пленочной оболочкой (Мибеспалин®), и таблетки 200 мг с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой (Мибеспалин® ретард). Производственный комплекс компании «ОЗОН» соответствует международным правилам GMP. Система обеспечения качества охватывает процесс производства – от разработки готовых лекарственных форм до выпуска готовых препаратов на рынок.

Клинический случай

Пациентка Б. 36 лет, преподаватель начальной школы, обратилась с жалобами на приступообразные боли вокруг пупка, ослабевающие после дефекации и приема спазмолитиков (дротаверина), вздутие живота, обильное отхождение газов, задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, тип 1–2 по Бристольской шкале формы кала, в отдельных случаях пациентка ставит себе микроклизму или прибегает к ручному вспоможению. После отхождения газов и стула боли в животе уменьшаются. Указанные симптомы различной степени выраженности отмечаются в течение 4 последних мес 3–4 раза в неделю, преимущественно в течение рабочей недели, несколько ослабевая в выходные дни.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 2 лет после развода с мужем. Живет одна. По поводу депрессии прошла несколько курсов лечения у психолога и психотерапевта. Питается нерегулярно, отдает предпочтение растительной диете. За медицинской помощью не обращалась. Отмечала небольшое улучшение на фоне приема спазмолитиков (дротаверина), однако после стрессовых ситуаций на работе симптомы появлялись вновь. Полтора года назад по совету двоюродной сестры, у которой были аналогичные проблемы с кишечником, принимала препарат трибурдат (тримебутин), однако спустя 2 мес отметила нарушения менструального цикла, болезненное увеличение молочных желез, в связи с чем прекратила его прием. За 3 мес до обращения проведены ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия, колоноскопия – органической патологии не выявлено. Общий анализ крови и общий анализ мочи во время диспансеризации месячной давности также без патологии. Последнее ухудшение 3 нед назад, связывает с конфликтной ситуацией на работе. Самостоятельно принимала дротаверин, эффект незначительный. Пациентка обеспокоена своим состоянием, высказывает опасения, что у нее рак кишечника.

При осмотре: рост 166 см, вес 61 кг, живот при пальпации умеренно вздут и болезненный в параумбиликальной области и нижнебоковых отделах живота.

Симптомы, исключающие диагноз СРК, у пациентки отсутствуют. Патологических изменений в общих анализах крови, мочи, кала, биохимическом анализе крови, при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости не выявлено.

Выставлен диагноз СРК с запором.

Проведение первичного курса лечения с последующей переоценкой диагноза является ключевым моментом диагностики СРК. Цель – устранить симптомы заболевания и проверить *ex juvantibus* правильность постановки диагноза, отсутствие необходимости дальнейшего поиска органической патологии и выполнение дополнительных диагностических процедур.

Пациентке рекомендованы лечебная диета №3 (полноценное питание, которое состоит из блюд и продуктов, усиливающих двигательную активность кишечника, его способность к опорожнению), дополнительно исключение из рациона продуктов, вызывающих чрезмерное газообразование, и также продуктов, содержащих кофеин, лактозу, фруктозу, уксус, алкоголь, перец, копчености. Ведение дневника питания необходимо для определения продуктов, которые могут вызвать ухудшение состояния у конкретного пациента.

Рекомендована следующая лекарственная терапия:

- Спазмолитик мебеверин ретард (Мибеспалин® ретард) по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в сутки утром и вечером за 20 мин до еды 4–8 нед.
- Ветрогонное средство – пеногаситель симетикон 40 мг по 2 капсулы 3 раза в сутки после приема пищи и 2 капсулы перед сном в течение 4 нед. В метаанализе мексиканских ученых отмечается, что симетикон улучшает свойства спазмолитических средств [46].

• Сульпирид 50 мг 3 раза в день в течение 1 мес. В низких дозах сульпирид воздействует на пресинаптические D3-рецепторы, являясь также агонистом 5-HT₄-рецепторов. Он влияет на моторику верхних отделов ЖКТ, ослабляет усиление моторики толстой кишки после еды, стимулирует кинетику тонкой и толстой кишки. Сульпирид оказывает анксиолитическое (уменьшает тревожность, устраняет чувство страха, эмоциональную напряженность) и антидепрессивное действие, что доказано в многочисленных исследованиях [79].

Через 14 дней терапии пациентка отметила существенное снижение интенсивности болевого синдрома, тревожности, увеличение частоты дефекаций: стул один раз в 2 дня, тип 3 по Бристольской шкале.

К концу месячного курса лечения пациентка отметила исчезновение симптомов, с которыми обратилась за медицинской помощью, частота стула – 1 раз в 1–2 дня в течение суток (тип 3 по Бристольской шкале).

Пациентке рекомендовано продолжить прием Мебеспалина® ретард по 1 таблетке (200 мг) 2 раза в день еще на 4 нед.

Через 2 мес терапии – боли не беспокоят, стул регулярный, ежедневный, тип 3 по Бристольской шкале, без патологических примесей.

Приведенный клинический пример подтверждает данные указанных исследований и обзоров, свидетельствующих об эффективности мебеверина в качестве базисного препарата в комплексной терапии СРК.

Присутствие на российском фармацевтическом рынке качественного отечественного генерика мебеверина, препарата Мебеспалин® ретард, повышает доступность эффективной и безопасной терапии СРК.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):74-95 [Ivashkin VT, Maev IV, Shelygin YuA. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):74-95 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95

- Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257-61. DOI:10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151-63. DOI:10.5056/jnm16214
- Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по лечению синдрома раздраженного кишечника (СРК). Режим доступа: [https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrzhennogo-kishechnika-\(srk\)/](https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrzhennogo-kishechnika-(srk)/) Ссылка активна на 22.08.2022 [Ivashkin VT. Metodicheskie rekomendatsii po lecheniyu sindroma razdrzhennogo kishechnika (SRK). Available at: [https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrzhennogo-kishechnika-\(srk\)/](https://internist.ru/publications/detail/metodicheskie-rekomendacii-po-lecheniyu-sindroma-razdrzhennogo-kishechnika-(srk)/) Accessed: 22.08.2022 (in Russian)].
- Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;50016-5085(16):00222-5. DOI:10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. СПб: СпецЛит, 2013. Режим доступа: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf?ysclid=169ps9mwr6430198359/> Ссылка активна на 22.08.2022 [Tarasova LV, Trukhan DI. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. Saint Petersburg: SpetsLit, 2013. Available at: <https://speclit.ru/image/catalog/978-5-299-00561-5/978-5-299-00561-5.pdf?ysclid=169ps9mwr6430198359/> Accessed: 22.08.2022 (in Russian)].
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб: СпецЛит, 2022 [Tarasova LV, Trukhan DI. Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie. 2-e izd., ispr. i dop. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022 (in Russian)].
- Lea R, Whorwell PJ. Quality of life in irritable bowel syndrome. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(6):643-53. DOI:10.2165/00019053-200119060-00003
- Adam B, Liebrechts T, Holtmann G. Irritable bowel syndrome. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130(8):399-401. DOI:10.1055/s-2005-863064
- Tang YR, Yang WW, Wang YL, Lin L. Sex differences in the symptoms and psychological factors that influence quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(6):702-7. DOI:10.1097/MEG.0b013e328351b2c2
- Banerjee A, Sarkhel S, Sarkar R, Dhali GK. Anxiety and Depression in Irritable Bowel Syndrome. *Indian J Psychol Med*. 2017;39(6):741-5. DOI:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_46_17
- Zhang QE, Wang F, Qin G, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1504-12. DOI:10.7150/ijbs.25001
- Flacco ME, Manzoli L, De Giorgio R, et al. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(7):2986-3000. DOI:10.26355/eurrev_201904_17580
- Zhang F, Xiang W, Li CY, Li SC. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*. 2016;22(47):10450-60. DOI:10.3748/wjg.v22.i47.10450
- Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016 [Trukhan DI, Filimonov SN. Differentsial'nyi diagnoz osnovnykh gastroenterologicheskikh sindromov i simptomov. Moscow: Prakticheskaja meditsina. 2016 (in Russian)].
- Cassar GE, Youssef GJ, Knowles S, et al. Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(3):E102-22. DOI:10.1097/SGA.0000000000000530
- Chen J, Barandouzi ZA, Lee J, et al. Psychosocial and Sensory Factors Contribute to Self-Reported Pain and Quality of Life in Young Adults with Irritable Bowel Syndrome. *Pain Manag Nurs*. 2022;51524-9042(21):00264-2. DOI:10.1016/j.pmn.2021.12.004
- Melchior C, Colomier E, Trindade IA, et al. Irritable bowel syndrome: Factors of importance for disease-specific quality of life. *United European Gastroenterol J*. 2022. DOI:10.1002/ueg.2.12277
- Ромасенко Л.В., Махов В.М., Доронина Ю.А., Пархоменко И.М. Психосоматические соотношения у пациентов с дивертикулярной болезнью и синдромом раздраженного кишечника. *Доктор.Ру*. 2020;19(4):55-60 [Romashenko LV, Makhov VM, Doronina IuA, Parkhomenko IM. Psichosomaticheskie sootnosheniya u patsientov s divertikuliamoi bolezniu i sindromom razdrzhennogo kishechnika. *Doktor.Ru*. 2020;19(4):55-60 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2020-19-4-55-60
- Тихонова Т.А., Козлова И.В. Синдром раздраженного кишечника: внекишечная коморбидность, психологические, морфометрические и генетические предикторы вариантов течения болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;3(199):5-14 [Tikhonova TA, Kozlova IV. Irritable bowel syndrome: extra-intestinal comorbidity, psychological, morphometric and genetic predictors of variants of the course of the disease. *Surgical gastroenterology*. 2022;3(199):5-14 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-199-3-5-14
- Трухан Д.И. На приеме пациентка с синдромом раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2016;17:95-9 [Trukhan DI. A patient with irritable bowel syndrome at the doctor's office. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2016;17:95-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2016-17-95-99
- Zhang QE, Wang F, Qin G, et al. Depressive symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis of comparative studies. *Int J Biol Sci*. 2018;14(11):1504-12. DOI:10.7150/ijbs.25001
- Khan EH, Ahmed F, Karim MR, et al. Psychiatric Morbidity in Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J*. 2022;31(2):458-65.

24. Schwille-Kiuntke J, Ittermann T, Schmidt CO, et al. Quality of life and sleep in individuals with irritable bowel syndrome according to different diagnostic criteria and inflammatory bowel diseases: A comparison using data from a population-based survey. *Z Gastroenterol*. 2022;60(3):299-309. DOI:10.1055/a-1708-0277
25. Trindade IA, Melchior C, Törnblom H, Sirmén M. Quality of life in irritable bowel syndrome: Exploring mediating factors through structural equation modelling. *J Psychosom Res*. 2022;159:110809. DOI:10.1016/j.jpsychores.2022.110809
26. Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S98-101. DOI:10.1097/MCG.0b013e31821bf444
27. Camilleri M, Lasch K, Zhou W. Irritable bowel syndrome: methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;303(7):G775-85. DOI:10.1152/ajpgi.00155.2012
28. Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut*. 2014;63(5):744-52. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304066
29. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(3):296-302. DOI:10.1111/nmo.12315
30. Hanning N, Edwinston AL, Ceuleers H, et al. Intestinal barrier dysfunction in irritable bowel syndrome: a systematic review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821993586. DOI:10.1177/1756284821993586
31. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva O, et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2758
32. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6-22 [Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskie Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2022;94(8):6-22 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201523
33. Голованова Е.В. Возможности коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у пациентов с тревожными расстройствами. *ПМЖ*. 2020;6:45-8 [Golovanova EV. Treatment modalities for functional gastrointestinal disorders in patients with anxiety disorders. *RMJ*. 2020;6:45-8 (in Russian)].
34. Shigemura J, Ursano RJ, Morganstein JC, et al. Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(4):281-2. DOI:10.1111/pcn.12988
35. Шадчнева Н.А., Тончева К.С., Герашченко Э.Ф. Синдром раздраженного кишечника, сочетанный с новой коронавирусной инфекцией. *Modern Science*. 2022;3-2:261-4 [Shadchneva NA, Toncheva KS, Gerashchenko EF. Sindrom razdrzhenhogo kishhechnika, sochetanniy s novoi koronavirusnoi infektsiei. *Modern Science*. 2022;3-2:261-4 (in Russian)].
36. Marturano M, Campagna G, Gaetani E, et al. 500 effects of COVID-19 pandemics on symptoms and quality of life in patients affected by interstitial cystitis/painful bladder syndrome (IC/PBS) and irritable bowel syndrome (IBS). *Continence (Amsst)*. 2022;2:1-2. DOI:10.1016/j.cont.2022.100451
37. Налетов А.В., Каспир Д.В., Курышева О.А. Патогенетические основы постковидного синдрома раздраженного кишечника (обзор литературы). *Вестник неотложной и восстановительной хирургии*. 2021;4(6):114-20 [Naletov AV, Kaspir DV, Kurysheva OA. Patogeneticheskie osnovy postkovidnogo sindroma razdrzhenhogo kishhechnika (obzor literatury). *Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii*. 2021;4(6):114-20 (in Russian)].
38. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021. DOI:10.1038/s41586-021-03553-9
39. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM*. 2021;114(2):95-8. DOI:10.1093/qjmed/hcab007
40. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. Болезни органов пищеварения и COVID-19. *Известия Российской Военно-медицинской академии*. 2021;40(3):39-44 [Grinevich VB, Kravchuk YA. Diseases of the digestive organs and COVID-19. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2021;40(3):39-44 (in Russian)]. DOI:10.17816/rmmar76269
41. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68-73 [Maev IV, Bordin DS, Eremina EU, et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(10):68-73 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73
42. Васильев Ю.В. Синдром раздраженного кишечника: современные аспекты диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2014;4:72-7 [Vasilyev YV. Irritable bowel syndrome: modern aspects of diagnosis and treatment. *Meditinskii sovet=Medical Council*. 2014;4:72-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2014-4-72-77
43. Карева Е.Н. Фармакология спазмолитических средств, применяемых в терапии синдрома раздраженного кишечника. *Доктор.Ру*. 2021;20(4):46-54 [Kareva EN. Farmakologiya spazmoliticheskikh sredstv, primeniamykh v terapii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika. *Doktor.Ru*. 2021;20(4):46-54 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-4-46-54
44. 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. DOI:10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
45. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. DOI:10.1002/14651858.CD003460.pub3
46. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA, et al. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):82-90. DOI:10.1016/j.rgm.2012.04.002
47. Annaházi A, Róka R, Rosztóczy A, Wittmann T. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031-43. DOI:10.3748/wjg.v20.i20.6031
48. Маев И.В., Трухманов А.С., Шептулин А.А., и др. Роль нарушений моторики в патогенезе функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта и современные возможности их лечения (Резолюция Экспертного совета и обзор литературы). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):7-14 [Maev IV, Trukhmanov AS, Sheptulin AA, et al. The Role of Motility Impairment in the Pathogenesis of Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract and Modern Possibilities for Their Treatment (Resolution of an Expert Council and Literature Review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):7-14 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-6-7-14
49. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волель Б.А., и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научно-Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):5-117 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Volel BA, et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):5-117 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117
50. Agréus L, Svärdsudd K, Talley NJ, et al. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(10):2905-14. DOI:10.1111/j.1572-0241.2001.04680.x
51. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome; Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(Suppl. 1):S1-35. DOI:10.1038/ajg.2008.122
52. Evangelista S. Benefits from long-term treatment in irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:936960. DOI:10.1155/2012/936960
53. Маев И.В., Бордин Д.С., Ерёмина Е.Ю., и др. Синдром раздраженного кишечника. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза и лечения (обзор). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;158(10):68-73 [Maev IV, Bordin DS, Eremina EU, et al. Irritable Bowel Syndrome. Modern Aspects Of Epidemiology, Pathogenesis And Treatment (a review). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;158(10):68-73 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-158-10-68-73
54. Greenslade FC, Scott CK, Newquist KL, et al. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J Pharm Sci*. 1982;71(1):94-100. DOI:10.1002/jps.2600710123
55. Daly J, Bergin A, Sun WM, Read NW. Effect of food and anti-cholinergic drugs on the pattern of rectosigmoid contractions. *Gut*. 1993;34(6):799-802. DOI:10.1136/gut.34.6.799
56. Evans PR, Bak YT, Kellow JE. Mebeverine alters small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10(5):787-93. DOI:10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x
57. Den Hertog A, Van den Akker J. The action of mebeverine and metabolites on mammalian non-myelinated nerve fibres. *Eur J Pharmacol*. 1987;139(3):353-5. DOI:10.1016/0014-2999(87)90594-2
58. 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. DOI:10.3748/wjg.v16.i5.547
59. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., и др. Роль моторных нарушений в механизмах формирования клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника (СРК) и СРК-подобных нарушений. *Вопросы терапии. Consilium medicum*. 2011;1:69-73 [Iakovenko EP, Agafonova NA, Iakovenko AV, et al. Rol' motornykh narushenii v mekhanizmax formirovaniia klinicheskikh proiavlenii sindroma razdrzhenhogo kishhechnika (SRK) i SRK-podobnykh narushenii. *Voprosy terapii. Consilium medicum*. 2011;1:69-73 (in Russian)].
60. Lindner A, Selzer H, Claassen V, et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1963;145:378-95.
61. Макаруч П.А., Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Головенко О.В. Динамика показателей висцеральной чувствительности у больных с синдромом раздраженного кишечника при лечении спазмолитиками. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;18(1):45-51 [Makarchuk PA, Khalif IL, Mikhaylova TL, Golovenko OV. Changes of visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome at antispasmodics treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2002;18(1):45-51 (in Russian)].
62. Daniluk J, Malecka-Wojcieszko E, Skrzydło-Radomska B, Ryzdewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(4):1044. DOI:10.3390/jcm11041044

63. 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. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(12):1098-104. DOI:10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x
64. 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 Investig.* 2014;34(11):783-93. DOI:10.1007/s40261-014-0233-y
65. Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Максикал С.Ю., и др. Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(5):155-64 [Drozdov VN, Arefev KI, Serebrova SYu, et al. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2021;(5):155-64 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2021-5-155-164
66. Stockis A, Guelen PJ, de Vos D. Identification of mebeverine acid as the main circulating metabolite of mebeverine in man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(1-2):335-40. DOI:10.1016/S0731-7085(02)00023-7
67. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(5):499-510. DOI:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00322.x
68. Boisson J, Coudert P, Dupuis J, et al. Tolérance de la mébévérine à long terme. *Act Ther.* 1987;16(4):289-92.
69. Iwase M, Nishimura Y, Kurata N, et al. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1654-60. DOI:10.1248/bpb.b17-00118
70. Schiariti M, Saladini A, Placania A, et al. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J.* 2009;3:32-6. DOI:10.2174/1874143600903010032
71. Müller-Lissner SA, Kaatz V, Brandt W, et al. The perceived effect of various foods and beverages on stool consistency. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(1):109-12. DOI:10.1097/00042737-200501000-00020
72. Dumitrascu DL, Chira A, Bataga S, et al. Romanian Society of Neurogastroenterology. The use of mebeverine in irritable bowel syndrome. A Position paper of the Romanian Society of Neurogastroenterology based on evidence. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2014;23(4):431-5. DOI:10.15403/jgld.2014.1121.234.mibs
73. Полунина Т.Е. Синдром раздраженного кишечника и патология билиарного тракта. Клинический разбор. *Медицинский Совет.* 2020;(15):28-38 [Polunina TE. Irritable bowel syndrome and biliary tract pathology. Clinical analysis. *Meditsinskiy sovet=Medical Council.* 2020;(15):28-38 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2020-15-28-38
74. Connell AM. Physiological and clinical assessment of the effect of the musculotropic agent mebeverine on the human colon. *Br Med J.* 1965;2(5466):848-51. DOI:10.1136/bmj.2.5466.848
75. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача.* 2012;4:32-6 [Trukhan DI. Originaly i generiki: perezagruzka v svete ekonomicheskogo krizisa. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2012;4:32-6 (in Russian)].
76. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологии. *Справочник поликлинического врача.* 2012;10:18-24 [Trukhan DI. Ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologii. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha.* 2012;10:18-24 (in Russian)].
77. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013;4:81-7 [Tarasova LV, Trukhan DI. Lekarstvennaia bezopasnost' v gastroenterologii. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologija.* 2013;4:81-7 (in Russian)].
78. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2013;5:9-16 [Trukhan DI, Tarasova LV. Lekarstvennaia bezopasnost' i ratsional'naia farmakoterapiia v gastroenterologicheskoi praktike. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2013;5:9-16 (in Russian)].
79. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Эглонил®: замечательное триединство – атипичный антипсихотик, психосоматический препарат и антидепрессант. К 50-летию создания препарата. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2019;21(6):32-40 [Bekker RA, Bykov Yu.V. Eglonil®: a wonderful trinity – an atypical antipsychotic, a psychosomatic drug and an antidepressant. To the 50th anniversary of the start of its clinical use. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2019;21(6):32-40 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU