

Результаты проспективной наблюдательной программы «Одиссей»: эффективность мебеверина у пациентов с постхолецистэктомическими спазмами

И.В. МАЕВ¹, Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ¹, В.В. ЦУКАНОВ², Е.Ю. ЕРЕМИНА⁶, Д.Н. АНДРЕЕВ¹, С.Р. АБДУЛХАКОВ^{3,16}, В.А. АХМЕДОВ⁴, С.С. БАЦКОВ⁵, А.В. ВАСЮТИН², Е.С. ВЬЮЧНОВА¹, Д.Н. ИВАНЧЕНКО⁷, Е.В. ЛУЗИНА⁸, О.В. КРАПИВНАЯ⁹, Е.В. ОНУЧИНА¹⁰, М.Ф. ОСИПЕНКО¹¹, В.И. СИМАНЕНКОВ¹², Ю.А. ТОНКИХ², Н.М. ХОМЕРИКИ¹³, А.Е. ШКЛЯЕВ¹⁴, А.В. АКИМОВ¹⁵, К.А. СОКОЛОВ¹⁵

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФИЦ КНЦ СО РАН, НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Россия;

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

⁵ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева» Минобрнауки России, Саранск, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

⁸ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, Россия;

⁹НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД», Хабаровск, Россия;

¹⁰«Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

¹²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

¹³Больница Пушкинского научного центра Российской академии наук (ПНЦ РАН), Пушкино, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия;

¹⁵Общество с ограниченной ответственностью «Эбботт Лэбораториз», Москва

¹⁶ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

Резюме

Цель исследования – оценить клинические эффекты лечения спазмов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после холецистэктомии, не требующих хирургического вмешательства, препаратом мебеверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Материалы и методы. Набор пациентов осуществлялся в 16 клинических центрах из 14 городов Российской Федерации. В исследование включено 218 пациентов, страдающих постхолецистэктомическими спазмами (ПХЭС) ЖКТ, которым не требовалось проведение хирургического лечения и которым назначено лечение препаратом мебеверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Период наблюдения пациентов продолжался с момента их включения в исследование и до 6 нед. Оценка результатов терапии проводилась на основании самостоятельной оценки пациентом общей динамики симптомов спазма/дискомфорта и постхолецистэктомических расстройств в ЖКТ по визуальным аналоговым шкалам (ВАШ и 11-балльная шкала) через 2 и 6 нед лечения. Также оценивалось изменение качества жизни по шкале индекса качества жизни при патологии ЖКТ (GIQLI).

Результаты и обсуждение. Все 218 пациентов завершили 2-недельный курс лечения мебеверином (Дюспаталин®). Из них 101 пациент завершил 6-недельное лечение препаратом. При лечении мебеверином отмечается достоверная положительная динамика в купировании спазма, абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также в нормализации частоты и консистенции стула. Более выраженное изменение показателей отмечалось при пролонгированном (до 6 нед) приеме препарата. При этом как 2-, так и 6-недельные курсы терапии мебеверином приводят к нормализации качества жизни пациентов. У 91% пациентов, закончивших 6-недельный курс, влияние терапии мебеверином на качество жизни по подшкале «Симптомы болезни» оказалось фактически сопоставимым с самой холецистэктомией.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать мебеверин (Дюспаталин®) как эффективное средство для лечения спазмов ЖКТ и может применяться как симптоматическое средство для лечения проявлений ПХЭС (абдоминальная боль, симптомы диспепсии и нарушения стула). Более выраженное изменение этих показателей отмечается при пролонгированном (до 6 нед) приеме препарата.

Ключевые слова: холецистэктомия, постхолецистэктомические спазмы, желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомические расстройства, мебеверин, абдоминальная боль, «Одиссей».

Effectiveness of Mebeverine in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm: results of prospective observational program “Odyssey”

I.V. MAEV¹, Yu.A. KUCHERAVYI¹, V.V. TSUKANOV², E.Yu. EREMIA⁶, D.N. ANDREEV¹, S.R. ABDULHAKOV^{3,16}, V.A. AKHMEDOV⁴, S.S. BATSKOV⁵, A.V. VASYUTIN², E.S. V'YUCHNOVA¹, D.N. IVANCHENKO⁷, E.V. LUZINA⁸, O.V. KRAPIVNAYA⁹, E.V. ONUCHINA¹⁰, M.F. OSIPENKO¹¹, V.I. SIMANENKOV¹², Yu.L. TONKIH², N.M. KHOMERIKI¹³, A.E. SHKLYAEV¹⁴, A.V. AKIMOV¹⁵, K.A. SOKOLOV¹⁵

¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science (FRC KSC SB RAS), Scientific Research Institute of medical problems of the North (SRI MPN), Krasnoyarsk, Russia;

³Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia;

⁴Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk, Russia;

- ⁵A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Ministry for Emergency Situations, Saint-Petersburg, Russia;
⁶N.P. Ogarev National Research Mordovia State University, Saransk, Russia;
⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia;
⁸Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Chita, Russia;
⁹Road Clinical Hospital at Khabarovsk-1 station of OAO RzhD, Khabarovsk, Russia;
¹⁰Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Education – affiliated branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Training, Ministry of Health of Russia, Irkutsk, Russia;
¹¹Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia;
¹²I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia;
¹³Hospital of Pushchino Scientific Center, Pushchino, Russia;
¹⁴Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russia;
¹⁵Abbott Laboratories, Moscow, Russia;
¹⁶Kazan Federal University, Kazan, Russia

Aim: to assess the effectiveness of mebeverine 200 mg BID in patients with post-cholecystectomy gastrointestinal spasm not requiring surgical treatment.

Materials and methods. 218 patients were included in 16 clinical centers in 14 cities in Russia. All patients had post-cholecystectomy gastrointestinal spasms, not requiring surgical treatment and received mebeverine (Duspatalin®) 200 mg BID. The observational assessment period lasted from the moment of their inclusion into the study up to 6 weeks post inclusion. The therapy results were evaluated using visual analog scales (GPA and 11-point numeric rating scale) by patient self-assessment of the dynamics of spasm/discomfort and other post-cholecystectomy gastrointestinal symptoms after 2 and 6 weeks of treatment. Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) was used to assess patient quality of life.

Results and discussion. All 218 patients completed the 2-week mebeverine treatment course, 101 of them finished the 6-week course (“prolonged population”). Significant positive changes in the relief of abdominal pain and dyspepsia were noted as well as normalization of stool frequency and consistency. A more marked change in values was observed during prolonged (up to 6 weeks) therapy. Both 2-week and 6-week mebeverine courses led to a normalization of patient quality of life. After 6 week therapy, an effect of mebeverine on the quality of life 91% of patients was observed comparable to cholecystectomy itself, specifically related to the quality of life subscore ‘symptoms’.

Conclusion. The results of our study demonstrate that mebeverine (Duspatalin®) therapy leads to an effective elimination of clinical symptoms associated with post-cholecystectomy GI-spasm disorders, like abdominal pain, symptoms of dyspepsia and stool disorders. A more marked change in values was observed during prolonged (up to 6 weeks) therapy.

Keywords: cholecystectomy, PCS, gallstone disease (GD), post-cholecystectomy spasm and disorders, mebeverine, abdominal pain, “Odyssey”.

ДИ – доверительный интервал
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 МКВР – минимальные клинически важные различия
 ПрЛ – популяция пациентов продленного лечения
 ПХС – постхолецистэктомические спазмы
 ПХЭС – постхолецистэктомический синдром

СРК – синдром раздраженного кишечника
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 GPA – Global Patient Assessment, Глобальная оценка состояния пациента
 ИТТ – популяция всех включенных в исследование пациентов (Intent-to-treat)
 РР – популяция пациентов «по протоколу» (Per Protocol)

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., проф., зав. клин. отд-нием патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера, ФИЦ КНЦ СО РАН

Еремина Елена Юрьевна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева, дир. Гастроэнтерологического центра МГУ им. Н.П. Огарева, спей-эксперт Минздрава Республики Мордовия по гастроэнтерологии

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Абдулхаков Сайяр Рустамович – к.м.н., с.н.с. OpenLab «Генные и клеточные технологии» ИФМиБ, Казанский (Приволжский) федеральный университет; доц. Казанского ГМУ

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., проф., зав. каф. мед. реабилитации ДПО ЦПК и ППС Омской ГМА

Бацков Сергей Сергеевич – д.м.н., проф., начальник клинического отд. гастроэнтерологии и гепатологии ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова

Вьючнова Елена Станиславовна – к.м.н., зав. гастроэнтерологическим отд-нием ЦКБ №1 ОАО «РЖД», доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии леч. факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Васютин Александр Викторович – к.м.н., с.н.с. клинического отд-ния патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера, ФИЦ КНЦ СО РАН

Иванченко Дарья Николаевна – к.м.н., ассистент каф. терапии ФПК и ППС Ростовского ГМУ

Лузина Елена Владимировна – к.м.н., доц. каф. терапии ФПК ППС Читинской ГМА

Крапивная Оксана Владимировна – д.м.н., зав. гастроэнтерологическим отд-нием Дорожной клинической больницы на станции Хабаровск-1 ОАО «РЖД»

Онучина Елена Владимировна – д.м.н., проф. каф. терапии и кардиологии терапевтического факультета Иркутской ГМАПО

Оспенко Марина Федоровна – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Новосибирского ГМУ

Симаненков Владимир Ильич – д.м.н., проф., зав. каф. терапии и клинической фармакологии Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова

Тонких Юлия Леонгардовна – к.м.н., в.н.с. клинического отд-ния патологии пищеварительной системы у взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера, ФИЦ КНЦ СО РАН

Хомерики Наталья Михайловна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог Больницы Пушчинского научного центра РАН

Шкляев Алексей Евгеньевич – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии, проректор по научной работе Ижевской ГМА

Акимов Александр Валерьевич – менеджер по медицинским вопросам ООО «Эбботт»

Соколов Кирилл Александрович – менеджер по медицинским вопросам ООО «Эбботт»

Контактная информация:

Кучерявый Юрий Александрович – к.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова; тел.: +7(903)528-61-69; e-mail: proped@mail.ru

Согласно современным представлениям, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – это хроническое заболевание гепатобилиарной системы, при котором наблюдается образование камней в желчном пузыре и/или желчных протоках [1, 2]. В странах Западной Европы и Северной Америки частота ЖКБ достигает 10–15% [3, 4]. Распространенность ЖКБ в России сопоставима с эпидемиологическими данными западных популяций [1]. На настоящий момент основным методом хирургического лечения ЖКБ, протекающей с клинической симптоматикой, является лапароскопическая холецистэктомия, что отражено в последних международных и российских рекомендациях [1, 2]. В США ежегодно выполняется более 700 тыс. холецистэктомий, а ежегодные расходы на оперативные вмешательства по поводу ЖКБ составляют более 6,2 млрд долларов [3]. Одной из проблем, связанных с проведением холецистэктомий, является неоднозначное влияние оперативного лечения на персистирование дооперационных гастроинтестинальных абдоминальных симптомов после хирургического вмешательства, а также их появление *de novo* после холецистэктомии [5–7]. Данные явления в клинической практике достаточно часто описываются термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС) [8, 9].

Согласно результатам некоторых исследований, проведение холецистэктомии часто производится больным ЖКБ с коморбидностью синдрома раздраженного кишечника (СРК) [10], при этом отдаленные 2-летние результаты самой холецистэктомии значительно хуже у пациентов с СРК [11].

В настоящий момент ПХЭС – это клинический симптомокомплекс функциональных и/или органических изменений, развившихся после холецистэктомии, или усугубленных операций, или появившихся самостоятельно после операции [8]. Одновременно с увеличением числа проведенных холецистэктомий растет и совершенствуется профессиональный опыт хирургов, что неизбежно приводит к снижению числа технических и методологических ошибок, а следовательно, и осложнений [3, 8]. Действительно, в ранних литературных источниках указывалось, что частота развития ПХЭС может достигать 40% [12, 13]. В более современных источниках этот показатель варьирует от 5 до 15% [1, 4]. Таким образом, ПХЭС – это скорее собирательное понятие, объединяющее сразу несколько различных нозологий, с которыми приходится сталкиваться врачу первичного звена.

Клинические проявления ПХЭС весьма вариабельны и включают в себя абдоминальную боль, тошноту, вздутие живота и диарею [1, 14, 15]. При этом боль в животе является наиболее частым симптомом ПХЭС, выявляясь у 71% пациентов [16]. В связи с многогранностью факторов этиопатогенеза постхолецистэктомических абдоминальных болей в первую очередь следует исключить органические причины, как связанные с хирургическим лечением, так и сопутствующие ЖКБ, на долю которых приходится около 30% случаев [17]. На оставшуюся долю приходятся многообразные функциональные причины абдоминальных болей, в основе патогенеза которых часто лежат спазм сфинктера Одди и различные нарушения моторики кишечника [15, 18]. Важно отметить, что данный тип боли носит персистирующий характер и существенно снижает качество жизни больных, делая его основной целью лечения пациентов [4].

Оптимальная тактика ведения пациентов с ПХЭС остается неизвестной. Этиопатогенетический подход подразумевает выявление возможных показаний к проведению операции (папиллосфинктеротомия, удаление резидуаль-

ных камней и т. д.). Между тем остается около 75% пациентов, которым возможно проведение эмпирической (симптоматической) консервативной терапии [19].

В 2004–2008 гг. выполнены отдельные моноцентровые наблюдательные исследования по оценке эффективности селективного в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) спазмолитика – мебеверина – у пациентов с ПХЭС [19–21]. Показано уменьшение выраженности боли и симптомов диспепсии при двухнедельном применении мебеверина [19]. Тем не менее крупных исследований, посвященных изучению эффективности мебеверина в лечении ПХЭС, не проводилось. Кроме того, авторов данного исследования интересовало влияние длительной терапии препаратом на качество жизни пациентов, а также способность мебеверина восстанавливать моторику кишечника и облегчать симптомы, связанные с его дисфункцией.

Цель исследования – оценить клинические эффекты лечения спазмов ЖКТ после холецистэктомии, не требующих хирургического вмешательства, препаратом мебеверина в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведена проспективная многоцентровая несравнительная постмаркетинговая наблюдательная программа, в которой мебеверин назначался в рамках рутинной клинической практики в соответствии с положениями локально утвержденной инструкции, касающимися дозы, продолжительности терапии, популяции и показаний.

В исследование включались взрослые пациенты, страдающие постхолецистэктомическими спазмами ЖКТ (ПХС), которым не требовалось проведение хирургического лечения и которым назначено лечение препаратом мебеверин (Дюспаталин®) в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

Набор пациентов осуществлялся в 16 клинических центрах, расположенных в 14 городах Российской Федерации. Исследование стартовало в июле 2015 г., набор больных завершен в ноябре 2016 г.

Диагностика функционального характера ПХЭС проводилась на основании применения Римских критериев III пересмотра (к моменту одобрения и началу старта набора пациентов еще не были опубликованы критерии диагностики Рим IV) [22] при помощи анализа данных клинического осмотра, оценки анамнеза, результатов биохимического исследования крови, интерпретации данных ультразвукового исследования (УЗИ; по показаниям – эндоскопическое УЗИ), соблюдении критериев включения и исключения в протокол.

Наблюдательный характер исследования предполагал, что все решения по ведению пациента врач выполнял в рамках обычной клинической практики. Период наблюдения пациентов продолжался с момента их включения в исследование и вплоть до 6 нед. Решение о продолжительности лечения принималось лечащим врачом на основании обычной клинической практики.

В рамках исследования предполагалось как максимум три визита пациента к врачу: визит 1 (неделя 0), визит 2 (2-я неделя \pm 5 дней), визит 3 (6-я неделя \pm 7 дней) и визит для последующей оценки безопасности через 30 дней после приема последней дозы препарата.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет; пациенты, страдающие абдоминальными ПХС в течение последних 3 мес, при появлении симптомов в течение по крайней мере 6 мес до включения и не требующие хирургического лечения; лапароскопическая холецистэктомия между 6 мес и 5 годами до

включения; назначение препарата Дюспаталин® (мебеверин) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в соответствии с одобренной локальной инструкцией.

Критерии неключения в исследование: общие и специфические противопоказания к применению препарата мебеверин (Дюспаталин®) согласно локальной инструкции; планирующиеся диагностические процедуры и/или хирургическая операция на билиарных путях; проводящееся в настоящее время или в течение 6 нед до включения в программу лечение мебеверин; беременность или лактация; другие состояния, которые делали участие пациента невозможным (по мнению исследователя); имевшее место ранее включение в настоящую программу; лечение другими спазмолитиками, обезболивающими препаратами (нестероидные противовоспалительные средства, трамадол и т. п.) в течение 2 нед до включения в наблюдательное исследование.

Первичные и вторичные конечные точки. Первичной конечной точкой программы являлось определение частоты ответа на терапию препаратом мебеверин на основании самостоятельной оценки пациентом общей динамики симптомов спазма/дискомфорта в ЖКТ (GPA – Global Patient Assessment, Глобальная оценка состояния пациентом) через 2 нед лечения. Эффективность терапии анализировалась по показателю GPA: пациенты оценивали свое состояние по 5-балльной шкале Лайкерта как «симптомы отсутствуют», «замечное улучшение», «некоторое улучшение», «без изменений» и «стало хуже». Достижение первичной конечной точки («ответ на лечение») определялось на основании обозначения пациентом своего самочувствия как «симптомы отсутствуют» или «замечное улучшение» при использовании 5-балльной шкалы Лайкерта.

Вторичные конечные точки: частота ответа на терапию мебеверин в дозе 200 мг 2 раза в сутки на основании показателей GPA через 6 нед лечения; оценка динамики боли в животе и симптомов диспепсии через 2 и 6 нед лечения; описание изменений характера и формы стула через 2 и 6 нед лечения; определение изменений качества жизни через 2 и 6 нед лечения.

Популяции пациентов. Ввиду того что исследование было неинтервенционным, врач имел право прекратить лечение пациента на любом из этапов наблюдения, исходя из клинической ситуации и симптоматики пациента. В связи с этим, согласно протоколу, пациенты распределялись на несколько популяций: популяция всех включенных в исследование пациентов (Intent-to-treat – ИТТ), популяция пациентов «по протоколу», которые завершили 2-недельное лечение (Per Protocol – РР), популяция пациентов продленного лечения, которые завершили полное 6-недельное лечение (ПрЛ).

Методы оценки состояния. Основные клинические эффекты лечения оценивались после 2 нед терапии в выборке РР и после 2 и 6 нед терапии в популяции ПрЛ.

Анализ динамики боли в животе, тошноты, вздутия живота и горечи во рту проводился с использованием GPA и 11-балльной цифровой шкалы.

Характер частоты стула (запор и диарея) диагностировался путем определения среднего числа дефекаций в день и в неделю в течение последней недели до визита. К пациентам с запором относились пациенты, имеющие три и менее дефекаций в неделю, а к пациентам с диареей – имеющие более трех дефекаций в сутки. Форма стула определялась с использованием Бристольской шкалы. Патологическими формами стула на основании Бристольской шкалы считались формы 1 и 2 (запор), 6 и 7 (диарея). Авторы интересовались числом (долей) пациентов, имеющих нормальную частоту и нормальную форму стула.

Для определения качества жизни пациентов применялась шкала индекса качества жизни при патологии желудочно-кишечного тракта (GIQLI) [21]. Шкала GIQLI является валидированным методом оценки качества жизни у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями [21]. С целью обеспечения сопоставимости результатов использования опросника с иностранными публикациями авторы до начала исследования провели его двустороннюю языковую валидацию. Оценивалось, как часто пациенты достигали так называемых «минимальных клинически важных различий» (МКВР) для четырех подшкал данного опросника: «симптомы болезни», «эмоциональный компонент», «физический компонент», «социальный компонент». Для МКВР в нашем случае выбрано среднее улучшение качества жизни пациента после перенесенной холецистэктомии, что определено на основании результатов предыдущих исследований Н.У. Ши и соавт. [23].

Статистическая обработка данных. Поскольку это открытое нерандомизированное исследование, при статистическом анализе в первую очередь применялись методы описательной сводной статистики. Количественные переменные представлены в виде числа пациентов, среднего значения, стандартного отклонения, медианы, 1-го и 3-го квартилей, минимального и максимального значений. Качественные переменные представлены в виде числа и доли пациентов в каждой категории. Кроме того, для оцениваемых параметров вычислены двусторонние 95% доверительные интервалы (ДИ). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения SAS 9.3 (США). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Этика. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования заранее одобрен научным комитетом компании ООО «Эбботт» и Межвузовским этическим комитетом. Протокол зарегистрирован ClinicalTrials.gov NCT02260154. Каждый пациент подписывал информированное согласие на участие в исследовании до момента включения.

Регистрационные данные. Исследование находилось в международной базе клинических исследований (ClinicalTrials.gov) до включения первого пациента в программу, протокол имеет регистрационный номер NCT02260154.

Результаты

Всего в исследование включено 218 пациентов (популяция ИТТ). Все 218 пациентов завершили 2-недельный курс лечения препаратом мебеверин (Дюспаталин®; популяция РР). На данном этапе 82 пациента завершили лечение (в связи с достижением хорошего клинического эффекта – 78 больных; ввиду других причин – 4 больных). Причины окончания терапии у 4 пациентов следующие: по личным обстоятельствам; нет данных; смена терапии; нежелательная реакция средней тяжести (аллергический дерматит). Среди пациентов выборки РР 136 больных продолжили лечение. Из них 101 пациент завершил 6-недельное лечение мебеверин (популяция ПрЛ; см. табл. 1). Терапия свыше 2 нед продолжалась по усмотрению лечащего врача. Основными причинами пролонгации лечения являлись «ожидание лучших результатов» (79,4%) и «поддержание достигнутого эффекта» (11,0%).

Демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1. Большая часть (99,1%) пациентов – европеоиды, подавляющее большинство из которых (82,6%) оказались женщинами в возрасте $51,4 \pm 10,29$ года. Больше половины (62,8%) пациентов были трудоустроены.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Характеристика	Показатель	Популяция	
		РР (n=218)	ПрЛ (n=101)
Возраст, годы	M±SD	51,4±10,29	52,3±10,40
Пол, n (%)	Женщина	180 (82,6)	88 (87,1)
	Мужчина	38 (17,4)	13 (12,9)
Раса, n (%)	Азиатская	2 (0,9)	2 (2,0)
	Европеоидная	216 (99,1)	99 (98,0)
Статус занятости, n (%)	Работает	137 (62,8)	57 (56,4)
	Не работает	81 (37,2)	44 (43,6)

Из медицинского анамнеза обращает на себя внимание превалирование пациентов, у которых холецистэктомия выполнена по причине ЖКБ (90,4%). Среди других причин – острый и хронический холецистит (4,6 и 5%).

При анализе пациентов с использованием критериев диагностики функциональных расстройств ЖКТ Рим III выявлено, что у 12,8% пациентов жалобы укладывались в критерии функциональных расстройств пищевода, 25,7% пациентов удовлетворяли критериям гастродуоденальных расстройств (функциональная диспепсия), более трети пациентов (41%) имели функциональные расстройства кишечника (более всего – СРК), 13,8% – синдром функциональной абдоминальной боли и 78,9% – функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди.

Главной задачей исследования являлась оценка эффективности применения препарата мебеверин (Дюспаталин®) в дозе 200 мг 2 раза в сутки у пациентов с ПХЭС на основании определения динамики симптомов боли и спазмов ЖКТ (по показателю GPA) через 2 нед.

Через 2 нед лечения мебеверином «ответ на терапию» (т. е. симптомы полностью исчезли или значительно уменьшились) получен у 63,6% (95% ДИ 56,81–70,00%) пациентов популяции РР. В свою очередь, в популяции ПрЛ данный показатель после 2 нед терапии оказался несколько ниже – 50,5% (95% ДИ 56,81–70,00%) и значительно выше после 6 нед терапии, составив 79,0% (95% ДИ 69,71–86,51%; $p < 0,001$; **рис. 2**).

Оценка с использованием 11-балльной цифровой рейтинговой шкалы позволила выявить выраженную положительную динамику в купировании абдоминальной боли и других симптомов (горечь во рту, тошнота, вздутие живота) как в популяции РР, так и в популяции ПрЛ (**рис. 3, а и б**). Все изменения оказались статистически значимыми по

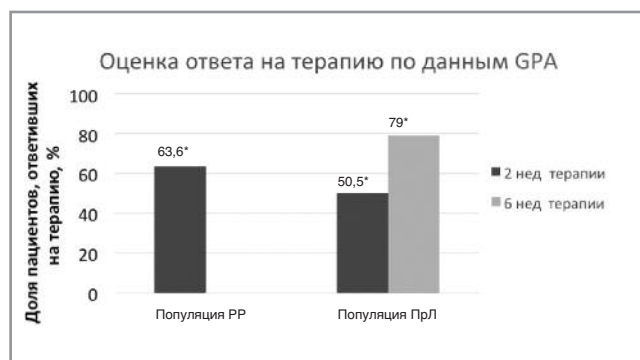


Рис. 1. Доля пациентов, ответивших на терапию препаратом мебеверин (Дюспаталин®) по показателю общей оценки пациентом (GPA).

*95% ДИ (Clopper-Pearson) после 2 нед терапии – 56,81–70,00 после 6 нед терапии – 69,71–86,51

сравнению с исходными данными ($p < 0,001$ по критерию Уилкоксона и t-тесту).

Более выраженное изменение показателей отмечалось при пролонгированном (до 6 нед) приеме препарата.

Терапия мебеверином приводила к достоверной ($p < 0,001$ по тесту МакНемара) нормализации частоты и консистенции стула как в группе при оценке показателей в популяции РР через 2 нед лечения, так и в популяции ПрЛ при оценке через 6 нед. Нормализация частоты стула сопровождалась синхронным снижением как частоты запора, так и частоты диареи (**см. рис. 3, а и б**).

Значительное снижение частоты и выраженности гастроэнтерологических симптомов, а также нормализация частоты и консистенции стула сопровождалась безусловным повышением качества жизни пациентов по всем изучаемым подшкалам опросника GIQLI, как в популяции РР, которая получала мебеверин 2 нед, так и в популяции ПрЛ, принимавшей мебеверин 6 нед (**рис. 4**). Результаты на графике представлены по количеству пациентов, у которых повышение качества жизни превысило так называемые

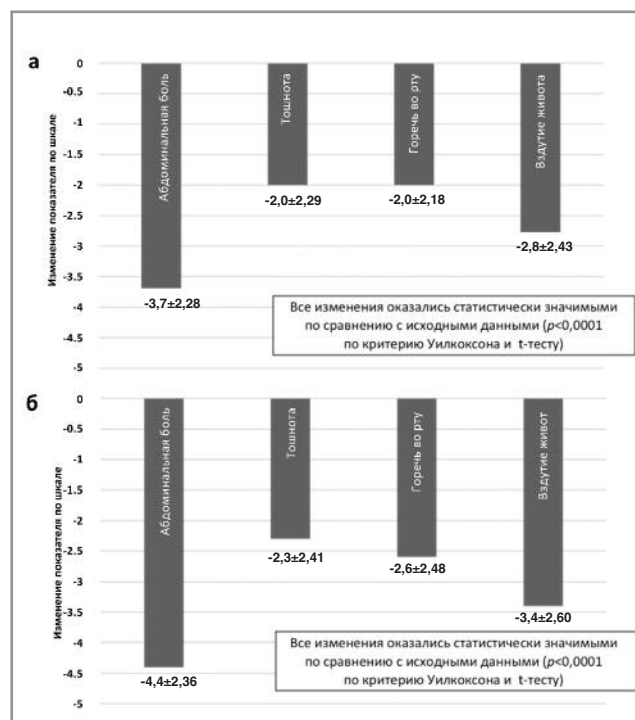


Рис. 2. Динамика симптоматики при оценке по 11-балльной цифровой рейтинговой шкале.

а) после 2 нед в популяции РР

б) после 6 нед терапии в популяции ПрЛ

Результаты представлены в виде среднего и среднеквадратического отклонения (M±SD)

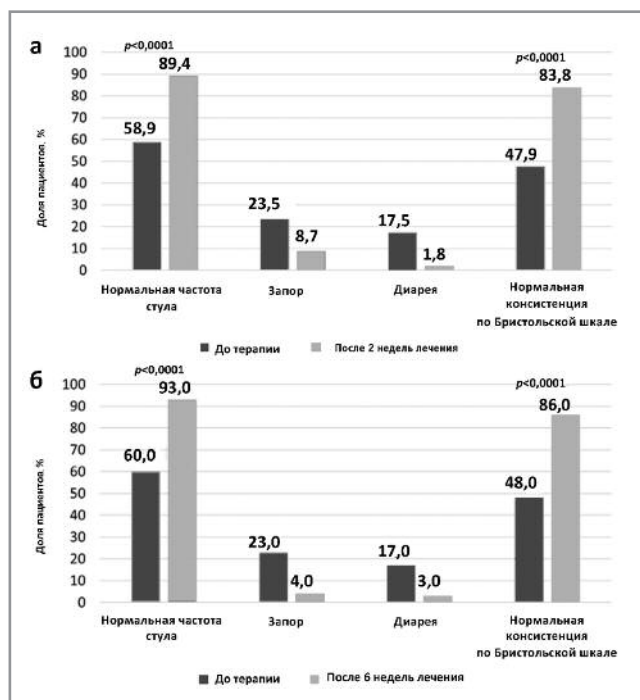


Рис. 3. Динамика частоты и консистенции стула после 2 нед (а) и 6 нед (б) терапии

МКВР. Ранее показано, что МКВР для подшкал GIQLI, относящихся к симптомам, эмоциям, физическим показателям и социальной функции, составило 6,42; 6,86; 7,64 и 6,46, соответственно [23]. В нашем исследовании у 91% пациентов группы популяции ПрЛ улучшение качества жизни при терапии мебеверином превысило МКВР по подшкале «симптомы болезни».

Обсуждение

ПХЭС, представляющий собой симптомокомплекс функциональных и/или органических изменений, развившихся после холецистэктомии, или усугубленных операцией, или развившихся самостоятельно после операции, является нередким осложнением оперативного вмешательства по поводу ЖКБ [1, 4, 8]. Согласно систематическому обзору М.Р. Lamberts и соавт. [24], частота персистирующих симптомов после холецистэктомии колеблется от 20 до 60%, а частота вновь возникших симптомов после оперативного лечения варьирует от 10 до 40%. У большинства пациентов с ПХЭС отмечается абдоминальная боль спастического характера, а также нередки явления диспепсии и нарушения частоты и консистенции стула [1, 14, 16, 22]. В основе развития множества клинических проявлений ПХЭС нередко лежит нарушение физиологического тока желчи [14]. Более 20% пациентов, подвергшихся холецистэктомии, страдают от дисфункции сфинктера Одди, вызванной разрушением нейронных и гормональных связей между сфинктером Одди и желчным пузырем [15, 25]. Спазм (гипертонус) сфинктера Одди у пациентов после холецистэктомии является одной из причин возникновения острой или хронической боли в животе и диспепсического синдрома в послеоперационном периоде [25].

Необходимо отметить, что большинство пациентов с ПХЭС в той или иной мере испытывают нарушения моторной функции кишечника. Предыдущие исследования показали, что после проведенной холецистэктомии у 17% пациентов впервые развивается диарея, в основном за счет на-

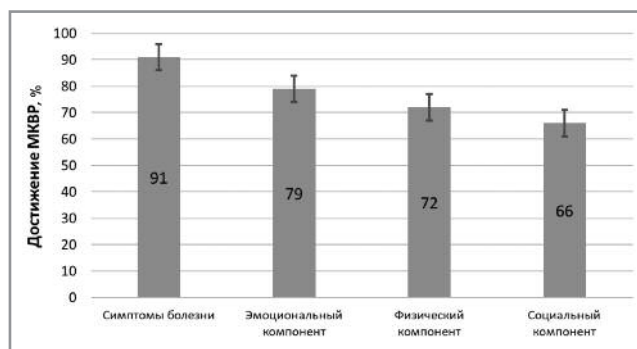


Рис. 4. Динамика качества жизни после 6 нед терапии (опросник GIQLI)

рушения стимулированной моторики при нерегулярном поступлении желчи [26]. В нашем исследовании нормальная частота стула наблюдалась только у 59% пациентов во время включения в исследование, при этом доля пациентов с запором (23%) и диареей (19%) примерно одинакова.

Оптимальная тактика ведения пациентов с ПХЭС неизвестна. В клинической практике у данной категории пациентов применяются различные лекарственные препараты, часто направленные на расслабление мускулатуры ЖКТ [27–29]. Имеется ряд публикаций, посвященных эффективности блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) и нитратов [28–30]. Однако в Российской Федерации эти препараты не показаны для применения у пациентов с желудочно-кишечными спазмами.

В России и странах Азии весьма распространено применение спазмолитической терапии ввиду способности спазмолитиков уменьшать боль за счет снятия спазма в сфинктерных зонах, восстанавливать отток желчи и улучшать кровоснабжение стенок желчевыводящих путей [31, 32]. Однако, несмотря на очевидную клиническую актуальность, работы по оптимизации терапии постхолецистэктомической абдоминальной боли и других симптомов с использованием спазмолитической терапии являются единичными.

В нашей стране публиковались работы по использованию для этих целей селективного кишечного спазмолитика мебеверина и агониста-антагониста опиоидных рецепторов тримебутина.

Вместе с тем известно, что терапия применяемым в Европе и США для регуляции моторной активности кишечника при СРК агонистом-антагонистом опиоидных рецепторов элуксадолином приводила к значительному учащению случаев панкреатита у пациентов с удаленным желчным пузырем [33]. Авторы исследования 2017 г. В.Д. Cash и соавт. [33] считают, что наблюдаемый в данном случае эффект элуксадолина на сфинктер Одди является класс-эффектом всех препаратов с μ -опиоидным действием, который присущ также лоперамиду и тримебутину [34, 35]. Ввиду этого применение препаратов с μ -опиоидным действием ограничено у пациентов с удаленным желчным пузырем и эти препараты нами далее не рассматриваются как оптимальные для лечения ПХЭС [36].

Таким образом, мы провели первое большое многоцентровое исследование спазмолитиков у пациентов с ПХЭС. В качестве объекта изучения в исследовании выбран препарат мебеверина Дюспаталин® как наиболее применяемый в клинической практике врачами-гастроэнтерологами спазмолитический препарат в России*.

Мебеверин – спазмолитик миотропного действия, оказывает прямое регулирующее действие на гладкую мускулатуру кишечника и находящегося в его стенке сфинктера

Одди. Механизм его действия связывают со способностью расслаблять гладкомышечные клетки за счет прекращения входящего тока Na^+ и препятствовать их полной гипотонии за счет блокады эффлокса K^+ [37–39]. Поскольку этот эффект не связан с вегетативной нервной системой, типичные антихолинергические побочные эффекты отсутствуют. Мебеверин не обнаруживается в крови, за исключением его метаболитов, которые, по-видимому, не оказывают какого-либо влияния на гладкую мускулатуру и безмиелиновые нервные волокна [40]. В силу этого мебеверин оказывает свое действие локально в толстой кишке [40].

Препарат также обладает способностью блокировать чувствительную афферентную импульсацию по такому же механизму, как это делают локальные анестетики новокаин и лидокаин [39, 41]. Экспериментальные исследования ранее показали, что мебеверин в этом случае не уступает новокаину [39, 41].

Полученные результаты нашего исследования демонстрируют, что терапия мебеверином (Дюспаталин®) приводит к эффективному разрешению клинической симптоматики, ассоциированной с постхолецистэктомическими расстройствами. При лечении мебеверином отмечается достоверная положительная динамика в купировании абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также в нормализации частоты и консистенции стула. Примечательно, что в этом случае уменьшаются проявления как диареи, так и запора. Более выраженное изменение вышеназванных показателей отмечается при пролонгированном (до 6 нед) приеме препарата.

В целом результаты нашей работы согласуются с более ранними исследованиями, в которых изучалась эффективность мебеверина у пациентов с различной симптоматикой ПХЭС. Так, в работе А.А. Ильченко и Е.В. Быстровской 2002 г. 2-недельная терапия данным препаратом приводила к купированию абдоминальной боли у 90% пациентов. В исследовании В.А. Мовчун и соавт. 2011 г. с периодом наблюдения 3 мес также отмечен выраженный клинический эффект терапии мебеверином при купировании абдоминальной боли, симптомов диспепсии и нормализации стула [20, 21].

В нашем исследовании доля пациентов, показавших улучшение качества жизни при терапии мебеверином (Дюспаталин®) по подшкале «симптомы болезни», сопоставима с долей пациентов, у которых улучшается качество жизни после проведения холецистэктомии (91%) [23]. Таким образом, у пациентов из популяции ПрЛ влияние те-

рапии мебеверином на качество жизни по подшкале «симптомы болезни» оказалось фактически сопоставимым с самой холецистэктомией.

Полученные данные позволяют рассматривать мебеверин (Дюспаталин®) как эффективное средство для лечения спазмов ЖКТ и может применяться как симптоматическое средство для лечения проявлений ПХЭС (абдоминальная боль, симптомы диспепсии и нарушения стула), что особенно актуально, учитывая ограниченные терапевтические возможности для лечения этой непросто группы пациентов.

Ограничением данного исследования может являться характер самого исследования (постмаркетинговое наблюдательное неконтролируемое нерандомизированное исследование). Однако авторы считают ценностью этого исследования то, что данные получены в условиях реальной клинической практики и отражают текущую клиническую ситуацию в России. Нельзя исключить и субъективный фактор при ответе пациентов на опросники, однако в исследовании использовались валидированные опросники (GIQLY, GPA), которые позволяли получить максимально объективные данные.

Заключение

Резюмируя результаты настоящего исследования, необходимо подчеркнуть, что терапия мебеверином (Дюспаталин®) приводит к эффективному разрешению клинической симптоматики, ассоциированной с постхолецистэктомическими изменениями ЖКТ. При лечении мебеверином отмечается достоверная положительная динамика в купировании спазма, абдоминальной боли и симптомов диспепсии, а также в нормализации частоты и консистенции стула. Более выраженное изменение вышеназванных показателей отмечается при пролонгированном (до 6 нед) приеме препарата. При этом как 2-, так и 6-недельные курсы терапии препаратом мебеверин приводят к нормализации качества жизни пациентов.

Благодарность и конфликты интересов

Авторы выражают благодарность пациентам, которые согласились принять участие в данном исследовании, а также своим коллегам из других исследовательских центров, задействованных в проведении исследования. Исследование проведено за счет средств российского филиала компании ООО «Эбботт».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(3):64–80 [Ivashkin VT, Maev IV, Baranskaya EK, et al. Recommendations of the Russian gastroenterological association for the diagnosis and treatment of cholelithiasis. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(3):64–80 (In Russ.)].
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146–181.
- Hauser SC, ed. *Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review*. 5th ed. Oxford University Press; 2015. 425 p.
- Wang DQ, Afdhal NH. Gallstone Disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 10th ed. Elsevier; 2015.
- Ros E, Zambon D. Postcholecystectomy symptoms. A prospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut*. 1987;28(11):1500–1504.
- Finan KR, Leeth RR, Whitley BM, Klapow JC, Hawn MT. Improvement in gastrointestinal symptoms and quality of life after cholecystectomy. *Am J Surg*. 2006;192(2):196–202.
- Weinert CR, Arnett D, Jacobs D Jr, Kane RL. Relationship between persistence of abdominal symptoms and successful outcome after cholecystectomy. *Arch Intern Med*. 2000;160(7):989–995.
- Еремина Е.Ю. Желчнокаменная болезнь: до и после холецистэктомии. Методические указания для врачей. Саранск; 2014 [Eremina EYu. *Zhelchnokamennaya bolezn': do i posle kholetsistektomii. Metodicheskie ukazaniya dlya vrachey* [Gallstone disease: before and after cholecystectomy. Methodical instructions for doctors]. Saransk; 2014 (In Russ.)].

*По результатам исследования Prindex™ «Мониторинг назначения врачей». ООО «Игрос Комкон», Осень 2017.

9. Арутюнов Г.П., Мартынов А.И., Спасский А.А. Руководство по внутренней медицине. Москва; 2015 [Arutyunov GP, Martynov AI, Spasskiy AA. *Rukovodstvo po vnutrenney meditsine* [Guide to Internal Medicine]. Moscow; 2015 (In Russ.)].
10. Kennedy TM, Jones RH. Epidemiology of cholecystectomy and irritable bowel syndrome in a UK population. *Br J Surg.* 2000;87:1658-1663.
11. Kirk G, Kennedy R, McKie L, et al. Preoperative symptoms of irritable bowel syndrome predict poor outcome after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2011;25:3379-3384.
12. Yamada T, ed. Textbook of gastroenterology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott; 1995.
13. Zhou PH, Liu FL, Yao LQ, Qin XY. Endoscopic diagnosis and treatment of postcholecystectomy syndrome. *Hepatobil Pancreat Dis Int.* 2003;2:117-120.
14. Jaunoo SS, Mohandas S, Almond LM. Postcholecystectomy syndrome (PCS). *Int J Surg.* 2010;8(1):15-17.
15. Минушкин О.Н. Синдром после холецистэктомии в практике терапевта и гастроэнтеролога. *Лечащий врач.* 2015;(2):40-6 [Minushkin ON. Syndrome after cholecystectomy in the practice of the therapist and gastroenterologist. *Lechashchiy Vrach.* 2015;(2):40-46 (In Russ.)].
16. Jensen SW. Postcholecystectomy Syndrome Clinical Presentation. In.: Medscape. 2016. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/192761-clinical>
17. Filip M, Saftoiu A, Popescu C, Gheonea DI, Iordache S, Sandulescu L, Ciurea T. Postcholecystectomy Syndrome – an Algorithmic Approach. *J Gastrointestin Liv Dis.* 2009;18(1):67-71.
18. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2011. 127 с. [Trukhan DI, Viktorova IA, Lyalyukova EA. *Bolezni zhelchnogo puzryua i zhelchevyvodyashchikh putey* [Diseases of the gall bladder and biliary tracts]. St. Petersburg: SpetsLit; 2011. 127 p. (In Russ.)].
19. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей. 2-е изд., переработ. и доп. Москва: Медицинское информационное агентство; 2011. 880 с. [Il'chenko AA. *Bolezni zhelchnogo puzryua i zhelchnykh putey: Rukovodstvo dlya vrachey* [Diseases of the gallbladder and biliary tract: A guide for doctors]. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2011. 880 p. (In Russ.)].
20. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения Дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2002;(4):21-22 [Il'chenko AA, Bystrovskaya EV. The experience of using Duspatalin in functional disorders of the sphincter of Oddi in patients who underwent cholecystectomy. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2002;(4):21-22 (In Russ.)].
21. Мовчун В.А., Ардатская М.Д., Исакова О.В., Липницкий Е.М. Эффективность дюспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома. *Вестник Российской Академии медицинских наук.* 2011;(1):7-11 [Movchun VA, Ardatskaya MD, Isakova OV, Lipnitskiy EM Efficacy of duspatalin in the treatment and prevention of postcholecystectomy syndrome. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2011;(1):7-11 (In Russ.)].
22. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology.* 2006 Apr;130(5):1377-1390.
23. Shi HY1, Lee KT, Lee HH, Uen YH, et al. The minimal clinically important difference in the Gastrointestinal Quality-of-Life Index after cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2009;23(12):2708-2712.
24. Lamberts MP, Lugtenberg M, Rovers MM, Roukema AJ, Drenth JP, Westert GP, van Laarhoven CJ. Persistent and de novo symptoms after cholecystectomy: a systematic review of cholecystectomy effectiveness. *Surg Endosc.* 2013 Mar;27(3):709-718.
25. Гріднева С.В. Дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии: механизмы развития и тактика лечения. *Сучасна гастроентерологія.* 2015;3(83):122-127 [Gridneva SV. Dysfunction of sphincter Oddy after cholecystectomy: mechanisms of development and treatment tactics. *Suchasna gastroenterologiya.* 2015;3(83):122-127 (In Russ.)].
26. Fisher M et al. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg.* 2008;78:482-486.
27. Кучерявый Ю.А., Селезнева Э.Я., Котовский А.Е. и др. Состояние после холецистэктомии: хирург, терапевт, пациент. Отчет экспертного совета по вопросам постхолецистэктомических расстройств. *Фарматека.* 2013;20:64-68 [Kucheryavyy YuA, Selezneva EYa, Kотовskiy AE, et al. Condition after cholecystectomy: surgeon, therapist, patient. Report of the expert council on postcholecystectomy disorders. *Farmateka.* 2013;20:64-68 (In Russ.)].
28. Kulkarni A. Sphincter of Oddi dysfunction. *Pract Gastroenterol.* 2010;March:28-41.
29. Kalaitzakis E, Ambrose T, et al. Management of patients with biliary sphincter of Oddi disorder without sphincter of Oddi manometry. *BMC Gastroenterol.* 2010 Oct 22;10:124. doi: 10.1186/1471-230X-10-124
30. Khuroo MS, et al. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33:477-485.
31. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVIII. Москва: Видокс; 2017 [Federal guidelines on the use of medicines (formular system). Issue XVIII. Moscow: Widoks; 2017 (In Russ.)].
32. Рыжичкина А.Н., Осипенко М.Ф., Холин С.И. Хроническая абдоминальная боль и синдром раздраженного кишечника. *Лечащий врач.* 2011;(2):30-34 [Ryzhichkina AN, Osipenko MF, Kholin SI. Chronic abdominal pain and irritable bowel syndrome. *Lechashchiy Vrach.* 2011;(2):30-34 (In Russ.)].
33. Cash BD, Lacy BE, Schoenfeld PS. Safety of Eluxadoline in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:365-374. doi: 10.1038/ajg.2016.542
34. Инструкция по медицинскому применению препарата Тримедат®. Таблетки 100 мг, 200 мг, от 20.03.2017 [Instructions for medical use of the preparation Trimedat®. Tablets 100 mg, 200 mg, of 20/03/2017 (In Russ.)].
35. Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И., редакторы. Парентеральное и энтеральное питание: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 800 с. [Khubutiya MSh, Popova TS, Saltanov AI, eds. *Parenteral'noe i enteral'noe pitaniye: Natsional'noe rukovodstvo* [Parenteral and enteral nutrition: National guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 800 p. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-2853-5
36. FDA Safety Alerts for Human Medicinal Products. Viberzi (eluxadoline): Drug Safety Communication – Increased Risk of Serious Pancreatitis In Patients Without A Gallbladder. Posted 03/15/2017.
37. Lindner A, Seizer H, Claassen V, et al. Pharmacological properties of mebeverine, a smooth-muscle relaxant. *Arch Int Pharmacodyn.* 1963;145(3):378-395.
38. Evans P, Bak Y, Kellow J. Mebeverine altered small bowel motility in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;5:787-793.
39. Den Hertog A, Van den Akker J. Modification of a1-receptor channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea pig taenia caeci. *Eur J Pharm.* 1987;138:367-374.
40. Stockis A, et al. Identification of mebeverine acid as the main circulating metabolite of mebeverine in man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29:335-340.
41. Abdel-Hamid SM, Abdel-Hady SE, El-Shamy, et al. Formulation of an antispasmodic drug as a topical local anesthetic. *Int J Pharm.* 2006;326:107-118.

Поступила 19.06.2018