

Гордана БОТЕ¹, доктор, Альяз ЧОХ², магистр химии, Аннегрет АУИНГЕР¹, доктор

¹ Компания «Анализ и Реализация», Германия

² Завод «Донат Мг», Словения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИРОДНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ, БОГАТОЙ МАГНИЕМ И СУЛЬФАТАМИ, ДЛЯ ФУНКЦИИ КИШЕЧНИКА

рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование

Цель. Настоящее рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование было проведено с целью изучить, способствует ли природная минеральная вода с повышенным содержанием сульфата магния и сульфата натрия («Донат магний»/ Donat Mg) улучшению функции кишечника.

Методы. В общей сложности 106 здоровых субъектов с функциональными запорами были распределены методом рандомизации в группы для приема 500 мл природной минеральной воды в течение 6-недельного курса и группы сравнения, принимавшие воду плацебо. Участники исследования регистрировали в дневник каждое полное спонтанное опорожнение кишечника, количество спонтанных опорожнений кишечника за неделю в целом, консистенцию стула, желудочно-кишечные симптомы и общее самочувствие. Изменение количества полных спонтанных опорожнений кишечника было определено как первичный результат исследования.

Результаты. У 75 участников исследования в группах приема 500 мл природной минеральной воды изменение количества полного спонтанного опорожнения кишечника в неделю после 6 нед., как правило, было выше в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо ($T_2 = 1,8$; значение $P = 0,036$; односторонний критерий). Среднее значение количества полных спонтанных опорожнений кишечника значительно увеличилось во время исследования с существенными различиями между группами исследования, принимая во внимание длительность исследования в целом (F -критерий = 4,743; $P_{\text{время} \times \text{группа}} = 0,010$, двусторонний критерий). При приеме природной минеральной воды, по сравнению с плацебо, консистенция стула при спонтанном опорождении кишечника значительно улучшилась ($p < 0,001$), субъективно воспринимаемые признаки запоров значительно уменьшились ($p = 0,005$).

Заключение. Ежедневное потребление природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, увеличивало частоту опорожнений кишечника и улучшало консистенцию стула у людей с функциональными запорами. Кроме того, улучшилась оценка участниками исследования качества жизни, связанного с состоянием здоровья.

Номер регистрации клинического исследования в базе данных EudraCT: № 2012-005130-11.

Ключевые слова: функция толстого кишечника, частота стула и консистенция, природная минеральная вода, клиническое исследование.

Gordana BOTE¹, Doctor, Alyaz CHOKH², Master of Chemistry, Annegret AUINGER¹, doctor

¹ Analysis and Implementation Company, Germany

² Donat Mg Plant, Slovenia

EFFECTIVENESS AND SAFETY OF NATURAL MINERAL WATER RICH IN MAGNESIUM AND SULFATES FOR THE INTESTINAL FUNCTION

A randomized, placebo-controlled, double-blind trial

Objective. The present randomized placebo-controlled double-blind trial was conducted to examine whether natural mineral water with a high content of magnesium sulfate and sodium sulfate (Donat Mg) contributes to improvement of the bowel function.

Methods. A total of 106 healthy subjects with functional constipations were randomized in groups to receive 500 ml natural mineral water for the 6-week course and a comparison group who took placebo water. Trial participants recorded in a diary each complete spontaneous bowel movement, the number of spontaneous bowel movements per week overall, consistency of stool, gastrointestinal symptoms and general wellbeing. The change in the number of complete spontaneous bowel movements was defined as the primary outcome of the trial.

Results. In 75 trial participants in groups that took 500 ml the change in the number of complete spontaneous bowel movements per week after 6 weeks, as a rule, was higher in the active treatment group compared with the placebo group ($T_2 = 1.8$; P -value = 0.036; one-sided criterion). The average number of complete spontaneous bowel movements significantly increased during the trial, with significant differences between trial groups, taking into account the duration of the trial in general (F -criterion = 4,743; $R_{\text{time} \times \text{group}} = 0,010$, a two-sided criterion). Intake of mineral water, compared with placebo considerably improved the stool consistency at spontaneous bowel movements ($p < 0.001$), subjectively perceived signs of constipation significantly decreased ($p = 0.005$).

Conclusion. Daily intake of natural mineral water, rich in magnesium sulfate and sodium sulfate, has increased frequency of bowel movements and improved stool consistency in people with functional constipations. In addition, assessment of the participants in the trial of quality of life associated with the condition improved.

Clinical trial registration number in the EudraCT database: No. 2012-005130-11.

Keywords: function of the large intestine, stool frequency and consistency, natural mineral water, clinical trial.

ВВЕДЕНИЕ

Запор является не только одним из основных патологических состояний кишечника, влияющих на качество жизни, связанное с состоянием здоровья. Это состояние также включает в себя другие симптомы и проблемы со здоровьем, все это приводит к значительным расходам в системе здравоохранения [1–3]. Функциональный запор (ФЗ) является функциональным желудочно-кишечным расстройством, характеризующимся напряжением мышц во время дефекации, наличием твердого стула или стула в виде отдельных кусков-фрагментов, или ощущением неполного и недостаточно частого опорожнения кишечника без наличия видимых органических или структурных заболеваний [4]. Интегративный обзор 11 исследований, проведенных в Азии, Южной Америке и европейских странах, показал, что распространенность запоров в общей популяции взрослого населения находится в пределах от 2,6 до 26,9% [5]. В Европе, как сообщается, средний показатель распространенности составляет 17,1% [6].

В принципе, спектр типов стула в общей популяции здорового населения широк, включая твердый, фрагментированный стул в виде отдельных кусков до сосискообразного или змеевидной формы, и до стула кашицеобразного характера, что находится во взаимосвязи со временем прохождения содержимого через кишечник и фекальной массой [7]. Содержание воды в кале, как правило, составляет от 70 до 80%, в то время как у пациентов, страдающих запором, стул более твердый с содержанием воды менее 70% [8]. Консистенция стула часто связана с частотой опорожнения кишечника, которая также значительно различается между отдельными людьми, со средней частотой стула один раз в день, как это сообщается для людей, живущих в западных странах [9].

Функциональный запор является функциональным желудочно-кишечным расстройством, характеризующимся напряжением мышц во время дефекации, наличием твердого стула или стула в виде отдельных кусков-фрагментов, или ощущением неполного и недостаточно частого опорожнения кишечника без наличия видимых органических или структурных заболеваний

В целом этиология запора является очень сложной и находится в основном под влиянием факторов питания, включая питьевые привычки, а также малоподвижный образ жизни; поэтому изменение образа жизни и питания, как правило, является первой рекомендацией для людей, страдающих запорами [10]. Если изменения образа жизни не приносят желаемого результата, рекомендуется применение слабительных, объемобразующих агентов для улучшения стула, размягчителей стула или других вспомогательных лечебных средств. Однако их применение может вызывать побочные эффекты. Кроме того, согласно данным недавнего опроса в 10 европей-

ских странах, 28% опрошенных были недовольны методами лечения запора, которые они использовали и которые применяются в настоящее время [10].

В перекрестном исследовании, проведенном у японских женщин, было показано, что низкий уровень потребления магния и воды в пище был обратно пропорционален распространенности ФЗ. И действительно, соли магния, такие как сульфат магния, известны своим воздействием на осмотические процессы, ускоряющие время прохождения содержимого через кишечник и приводящие к улучшению консистенции стула [11, 12]. В связи с этим предполагается, что природная минеральная вода, богатая солями магния, улучшает функцию кишечника. Публикации о контролируемых клинических исследованиях, в которых проводилась оценка влияния богатой минералами воды на функции кишечника, встречались до последнего времени нечасто [13–15].

Целью настоящего рандомизированного контролируемого интервенционного исследования было изучить эффект природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, на функцию кишечника у здоровых взрослых с ФЗ, по сравнению с плацебо.

МЕТОДЫ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было разработано как одноцентровое двойное слепое исследование в параллельных группах у лиц с ФЗ. Клиническое исследование было проведено в двух группах с использованием суточной дозы 500 мл (активное лечение и плацебо).

Исследование было одобрено Комитетом по этике (Управление по здравоохранению и социальным вопросам, Берлин, Германия) и соответствующим уполномоченным органом (Федеральный институт лекарственных средств и изделий медицинского назначения, Бонн, Германия). Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также с фармацевтическим законодательством Германии, Руководящими принципами Международной конференции по гармонизации и нормами надлежащей клинической практики (ICH-GCP) и нормами надлежащей клинической практики Германии (GCP-V). Исследование было зарегистрировано в Европейской базе данных клинических исследований (EudraCT) под номером: EudraCT № 012-005130-11. До начала исследования его участники дали письменное информированное согласие.

УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, которое проводилось в исследовательском центре в Берлине (Германия), были включены 106 здоровых людей с ФЗ. Участники исследования были в возрасте от 18 до 70 лет с ФЗ в соответствии с критериями ROME III (2–4 опорожнения кишечника в неделю на протяжении предыдущих месяцев) [4, 16]. Им было предложено придерживаться прежней диеты и физической активности, и они должны были употреблять

как минимум 300 мл воды (включая чай). Женщины детородного возраста должны были дать согласие на применение методов контрацепции. Критерии исключения были следующими: острый гастрит и энтерит, склонность к кровотечениям и риск разрыва сосудов в ЖКТ, нарушение перистальтики и секреции в ЖКТ, острые или хронические заболевания ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, боли в животе, хирургическая операция в абдоминальной области в анамнезе на протяжении последних 6 мес. до начала исследования, установленная ранее дисфункция мышц тазовой диафрагмы, склонность к развитию камней в почках, гипер-резорбтивная гиперкальциурия с наличием мочевых камней, инфекция мочевых путей, вызванная кишечной палочкой, почечная недостаточность, острые или хронические заболевания почек и мочевыводящих путей, алкалоз, тяжелые формы заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистая недостаточность, острые воспалительные заболевания, состояния обезвоживания, ограничение в переносимости приема жидкости, острые или хронические неврологические или психические заболевания, потеря веса ≥ 3 кг в течение последних 3-х мес. до начала исследования, клинически значимые отклонения лабораторных показателей от нормальных значений, ИМТ > 35 кг/м², дисфункция щитовидной железы, известная чувствительность к компонентам исследуемого продукта, применение любых препаратов, которые могут оказывать влияние на ЖКТ в течение последних 2-х нед. и на протяжении исследования (за исключением резервных препаратов для облегчения симптомов, суппозиторий с бисакодилом, которые можно было бы использовать в случае отсутствия опорожнения кишечника в течение 4-х дней; в течение всего периода исследования было разрешено использование максимум 4-х суппозиторий), использование симпатомиметиков и сердечных гликозидов, пищевых добавок с магнием, витаминов или других минералов в ходе исследования, потребление минеральной воды, кроме исследуемого

Целью настоящего рандомизированного контролируемого интервенционного исследования было изучить эффект природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, на функцию кишечника у здоровых взрослых с ФЗ, по сравнению с плацебо

продукта во время исследования; беременность или кормление грудью, злоупотребление лекарственными препаратами, алкоголем или употребление наркотиков, участие в другом клиническом исследовании в течение последних 30 дней до начала исследования, отношение к спонсору или исследователю, или проблемы со следованием протоколу исследования из-за языковых трудностей, или обязательства перед государственными учреждениями власти в силу приказа, изданного либо судебными, либо административными органами.

Кроме того, испытуемые должны были соответствовать следующим критериям рандомизации в течение вводного периода клинического исследования до начала получения исследуемого продукта (оценивали по записям в дневнике участника исследования): 2–4 опорожнения кишечника в неделю и прием по крайней мере 300 мл воды (включая чай) ежедневно.

ВОЗДЕЙСТВИЕ

На протяжении периода исследования в течение 6 нед. его участники принимали назначенную ежедневную дозу природной минеральной воды «Донат магний» (Donat Mg) или воды плацебо, разделенную на два приема: до завтрака и вечером перед ужином. Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника в Рогашка Слатина, Словения. Эта вода обогащается минералами, поступающими в нее при растворении горных пород, находящихся на глубине 280–600 м под землей, что создает концентрацию растворенных минеральных веществ в воде «Донат магний» 13 г/л. И минеральная вода, и вода, использованная в качестве плацебо, производится и разливается в бутылки компанией «Дрога Колинска, д.д.» (Словения). Основными ингредиентами природной минеральной воды «Донат магний» являются натрий (1600 мг/л), магний (1000 мг/л), кальций (370 мг/л), сульфаты (2000 мг/л) и гидрокарбонаты (7600 мг/л). В качестве плацебо была использована газированная вода, полученная из другого источника в Рогашка Слатина, с низким содержанием минералов (натрия < 1 мг/л, магния 30 мг/л, кальция 73 мг/л, сульфатов 17 мг/л, гидрокарбонатов 390 мг/л, содержание CO₂ (3,5 г/л) сравнимо с его содержанием в активном продукте, который использовался для исследования.

Клинический этап исследования включал в себя вводный период (10 ± 2 дня) и период воздействия (6 нед. ± 3 дня). В общей сложности было пять посещений: скрининговое посещение, посещение в начале исследования (после вводного периода), телефонное общение с участником через 7 ± 3 дня после посещения в начале исследования, контрольное посещение через 21 ± 3 дня после посещения в начале исследования и последнее посещение через 42 ± 3 дня после посещения в начале исследования.

Проверка комплаентности (приверженности участника исследования лечению) была осуществлена путем подсчета возвращенного неиспользованного исследуемого продукта с учетом оценки срока длительности исследования. Принятое значение степени комплаентности было определено как 75–125% от должного количества исследуемого продукта и максимум 3 дня отклонения от 6-недельного периода исследования.

КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Первичным результатом исследования была оценка разницы в изменении количества полных спонтанных опорожнений кишечника у участника исследования (ПСОКУ) в неделю между группами плацебо и группами

активного лечения на протяжении исследования. Показатель ПСОК был определен как дефекация с ощущением полного опорожнения кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации. Кроме того, оценивалось общее количество опорожнений кишечника (ОК), количество спонтанных опорожнений кишечника (СОК, определяемое как опорожнение кишечника без какого-либо слабительного или клизмы в течение 24 ч после предшествующей дефекации), а также количество полных опорожнений кишечника (ПОК, которые определялись как дефекации с ощущением полного опорожнения кишечника). Участников исследования просили записывать данные о консистенции стула, используя опросник Бристольской шкалы стула / формы кала (Bristol Stool Form Scale, BSFS) [17].

Участники исследования должны были регистрировать в ежедневном дневнике ежедневные опорожнения кишечника, соответствующую форму стула, ощущение полного опорожнения кишечника после дефекации (да/нет), а также использовали ли они какие-либо лекарственные средства из резервных препаратов для облегчения симптомов. Кроме того, при каждом посещении после скрининга участники исследования должны были заполнять опросники Шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (Gastrointestinal Symptoms Rating Scale, GSRS) [18], краткую форму опросника по оценке состояния здоровья из 12 пунктов (Short Form 12 Health Survey Questionnaire, SF-12) [19] и краткую форму международного опросника физической активности (IPAQ-SF) [20]. Пищевые и питьевые привычки записывались в дневнике через 3 дня каждую неделю (для вычисления среднего значения ответа на пункты, касающиеся потребления определенных продуктов в день, была использована следующая оценка: ни одного раза = 1, один раз = 2, два или три раза = 3, более трех раз = 4; потребление жидкости регистрировали в мл). Эффективность исследуемых продуктов участники и исследователь оценивали независимо друг от друга в конце исследования с помощью международной шкалы оценки: «очень хорошо», «хорошо», «умеренно» или «плохо».

Биохимические параметры, такие как параметры функции печени и содержание липидов, а также артериальное давление и частоту сердечных сокращений оценивали при проведении скрининга и в конце периода воздействия.

АДАПТИВНЫЙ ДИЗАЙН И СТАТИСТИКА

Адаптивный промежуточный анализ был запланирован на момент исследования, когда были получены данные у 50% первоначально запланированного количества участников [21]. Анализ проводился независимым статистиком с использованием выборки популяции пациентов для полного анализа (ППА / Full Analysis Set, FAS). Спонсору исследования были даны соответствующие рекомендации от Независимого комитета по мониторингу данных (НКМД / Independent Data Monitoring Committee, IDMC), в то время как для всех сотрудников, участвующих в проведении исследования, результаты промежуточного анализа оставались неизвестными. При промежуточном и окончательном анализе было запланировано протестировать два набора односторонних подтверждающих гипотез для первичной переменной эффективности дПСОК в каждой из групп (500 мл, каждая группа: активный продукт или плацебо) (табл. 1).

Результаты испытаний были проанализированы в соответствии с двухступенчатым адаптивным групповым последовательным дизайном с использованием одного промежуточного анализа, с применением критериев досрочного завершения исследования О'Брайен – Флеминга [21]. Каждая гипотеза была проверена (при промежуточном и окончательном анализе) с помощью непараметрического одностороннего U-критерия Манна – Уитни. Для определения общего P-значения (combined p value) для каждого из двух наборов односторонних подтверждающих гипотез был использован обратно-нормальный метод (inverse-normal method) [22].

Общая вероятность уровня значимости (т. е. частота ошибки с поправкой на эффект множественных сравнений (family-wise error rate, FWER)) была установлена = 0,025 (односторонний). Для контроля общей ошибки I рода = 0,025 (односторонний) была выполнена корректировка уровня значимости. В промежуточном анализе нулевая гипотеза (H₀) не может быть отклонена на любом из уровней доз. Независимый комитет по мониторингу данных (НКМД) дал рекомендацию остановить исследование групп с низкой дозой и скорректировать размер выборки для более высокой дозы. Окончательный анализ первичной конечной точки исследования был проведен для дозы 500 мл с критическим значением критерия значимости T₂ для отклонения нулевой гипотезы, равным 1,977. Параметры вторичного критерия эффективности

Таблица 1. Разбиение на подмножества для определения общей ошибки I рода

Альфа (односторонний)	Этап	Анализ	Критическое значение для отклонения H ₀			
			H (01)		H (02)	
			Критерий значимости	Альфа (односторонний)	Критерий значимости	Альфа (односторонний)
0,025	1	Промежуточный	3,011	0,0013	2,797	0,0026
	2	Окончательный	2,257	0,0120	1,977	0,0240

были протестированы в поисковом значении с использованием непараметрических методов U-критерия Манна – Уитни, критерия Уилкоксона и критерия хи-квадрат. Изменения клинических параметров на протяжении времени исследования были проанализированы с помощью поискового анализа ANOVA. Анализ проводили с использованием популяции пациентов для полного анализа и, в дополнение к этому, с использованием анализа VCAS популяции (valid case analysis set / выборка для анализа достоверных случаев) по крайней мере для первичного результата.

ОЦЕНКА РАЗМЕРА ВЫБОРКИ

Оценка размера выборки для продолжения исследования была рассчитана на основе целевой вероятности получения статистической достоверности в конце исследования, с использованием метода, предложенного Чангом [23]. При промежуточном анализе учитывали предварительные оценки, наблюдаемое различие в результатах применения активного продукта и плацебо и стандартное отклонение. Вероятность получения статистической достоверности в конце исследования была установлена на уровне 80%. Критическое значение величины α_2 для окончательного анализа было установлено на уровне 0,0240.

Таблица 2. Характеристика участников на начало исследования

	Общее число	Группа активного продукта	Группа плацебо	P
Пол (ж/м)	63/12	31/6	32/6	0,960
Возраст	46,4 ± 12,6	46,8 ± 12,9	46,0 ± 12,5	0,707
Масса тела (кг)	70,6 ± 11,9	71,1 ± 13,6	70,2 ± 10,2	0,899
Систолическое давление (мм рт. ст.)	115,2 ± 12,1	113,9 ± 11,3	116,5 ± 12,9	0,332
Диастолическое давление (мм рт. ст.)	75,4 ± 6,6	74,9 ± 6,2	75,9 ± 7,0	0,419

РЕЗУЛЬТАТЫ НАБОР УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 132 человек, оцениваемых на пригодность для включения в исследование, были рандомизированы 106 человек (рис. 1): 30 из них были распределены в группу приема 300 мл, которая была закрыта после завершения промежуточного анализа (данные не представлены). Из

Рисунок 1. Участники исследования (схема)

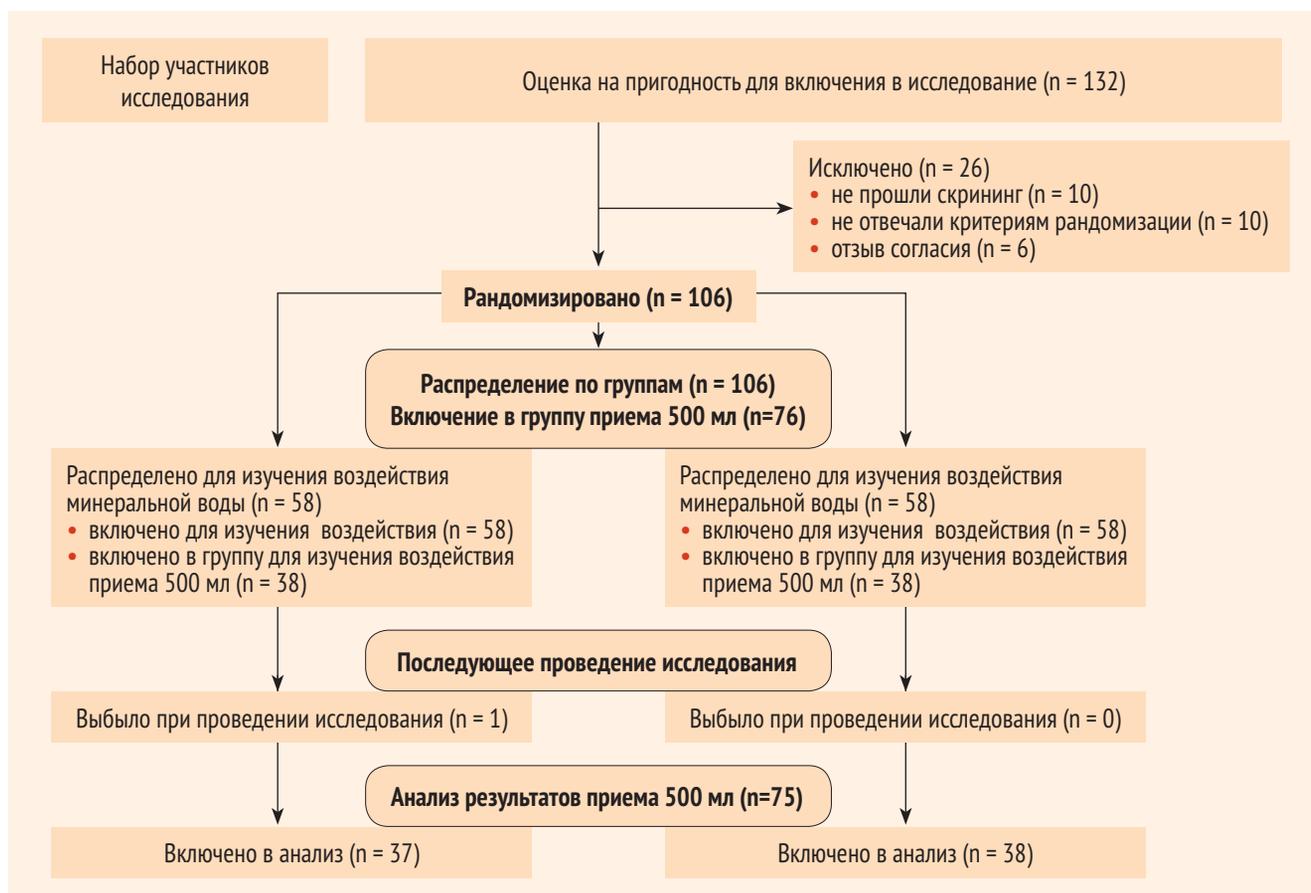


Таблица 3. Среднее значение (и SD) количества ПСОКу в неделю и соотношение ПСОКу/ОКу в неделю на протяжении 6-недельного воздействия воды, богатой минералами, или воды плацебо

	Активный продукт		Плацебо		P _U
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
ПСОКу в неделю					
Исходный уровень	0,68	(1,11)	0,79	(1,10)	0,629
Неделя 3	2,19	(3,19)	1,26	(1,64)	0,353
Неделя 6	2,14	(2,67)	1,16	(1,50)	0,173
P _{ANOVA}	0,054				
ПСОКу/ОКу в неделю					
Исходный уровень	3,38	(1,26)	3,03	(0,92)	0,329
Неделя 3	6,14	(3,32)	4,45	(2,09)	0,006
Неделя 6	6,62	(3,20)	4,47	(2,20)	0,001
P _{ANOVA}	0,010				

P_U – значение P (U-критерий Манна – Уитни) для определения различий между группами исследования.
P_{ANOVA} – значение P для анализа RM-ANOVA.
SD – стандартное отклонение.

76 человек, распределенных в группы приема 500 мл, 75 были включены в популяцию пациентов для полного анализа (у одного участника не было никаких данных, кроме данных, полученных на начало исследования).

ХАРАКТЕРИСТИКА УЧАСТНИКОВ НА МОМЕНТ НАЧАЛА ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 75 человек в группах приема 500 мл было 63 женщины и 12 мужчин с ФЗ в соответствии с критериями ROME III (табл. 2). Различий между участниками групп разного воздействия по исходным характеристикам, включая пищевые и питьевые привычки и физическую активность, не было.

ОПОРОЖНЕНИЕ КИШЕЧНИКА

Все случаи опорожнения кишечника, включенные в анализ, были спонтанными; следовательно, результаты, приведенные для ПСОКу, также действительны для оценки ПОК, и для оценки СОКу, и, соответственно, для оценки ОК. Изменение количества полных спонтанных опорожнений кишечника в неделю после 6 нед. лечения, как правило, было выше в группе приема активного продукта по сравнению с группой плацебо (критерий значимости T2 = 1,8; общее p-значение = 0,036 с подтверждающим уровнем значимости 0,024, односторонний). Отмечена тенденция между группой активного продукта и группой плацебо в отношении изменений ПСОКу на протяжении периода исследования (F критерий: 2,992; P_{время × группа} = 0,054; табл. 3).

Среднее значение соотношения количества ПСОК к ОК у участника исследования (ПСОКу/ОКу) через 6 нед. приема воды, богатой минералами, было почти в два раза выше с статистически значимой разницей между группами исследования с учетом всего времени исследования (F критерий = 4,743; P_{время × группа} = 0,010, табл. 3). После недели 3 и недели 6, соответственно, соотношение количества ПСОКу/ОКу было значительно выше у участников исследования, принимавших воду, богатую минералами, по сравнению с группой плацебо (P = 0,006 и P = 0,001 соответственно).

Аналогичные результаты были показаны при анализе популяции VCAS; каких-либо статистически значимых различий между группами активного продукта и плацебо в отношении изменения ПСОКу в неделю не отмечено (P = 0,154), в то время как в отношении показателя соотношения количества ПСОКу/ОКу группы существенно отличались (P = 0,024).

КОНСИСТЕНЦИЯ СТУЛА

Относительно консистенции стула по показателю соотношения ПСОКу/ОКу 78,4% в группе активного продукта и 60,5% в группе плацебо сообщили о том, что стул стал мягче после 6 нед. приема, в то время как у 8,1% и 23,7% в соответствующих группах стул стал более жестким по сравнению с исходным уровнем на начало исследования (P_{актив} < 0,001; P_{плацебо} = 0,012). После недели 3 и недели 6 стул у участников исследования в группе активного продукта был значительно мягче, чем в группе плацебо (p = 0,001 и p < 0,001 соответственно; рис. 2). Консистенция стула по показателю соотношения ПСОКу/ОКу на протяжении всего исследования существенно различалась между группами исследования (F критерий = 12,376; P_{время × группа} < 0,001).

Рисунок 2. Консистенция стула СОК/ОК с использованием Бристольской шкалы стула/формы кала (BSFS) (типы по шкале BSFS, медиана, интерквартильный диапазон, диапазон) в течение периода воздействия (серый цвет – группа активного продукта, белый цвет – группа плацебо)

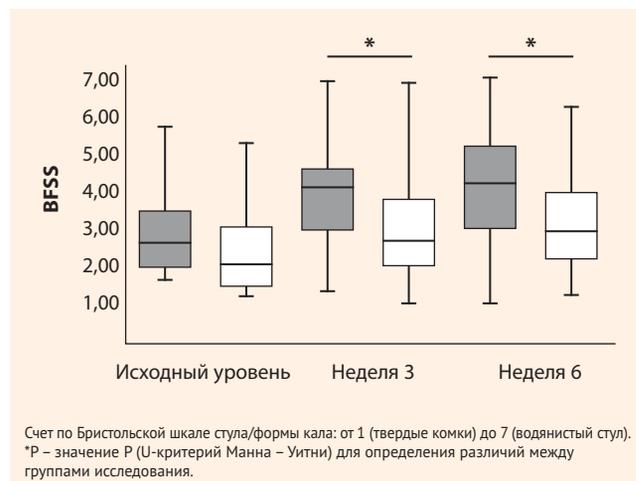


Таблица 4. Среднее значение (и SD) показателя по Шкале оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (GSRs)

	Активный продукт		Плацебо		P
	Среднее значение	SD	Среднее значение	SD	
GSRs (отрыжка)					
Исходный уровень	1,54	0,96	1,37	0,72	0,413
Неделя 6	1,39	0,63	1,45	0,79	0,990
P _{UD}	0,348				
GSRs (боли в животе)					
Исходный уровень	1,90	0,74	1,96	0,80	0,797
Неделя 6	1,66	0,74	1,68	0,72	0,773
P _{UD}	0,994				
GSRs (расстройство пищеварения)					
Исходный уровень	2,75	1,19	2,72	1,02	0,924
Неделя 6	2,26	1,13	2,30	0,99	0,617
P _{UD}	0,915				
GSRs (диарея)					
Исходный уровень	1,23	0,49	1,23	0,56	0,492
Неделя 6	1,64	1,04	1,35	0,55	0,392
P _{UD}	0,335				
GSRs (запор)					
Исходный уровень	3,82	1,48	3,59	1,38	0,419
Неделя 6	1,81	0,79	2,56	1,14	0,001
P _{UD}	0,005				
GSRs (сумма)					
Исходный уровень	2,33	0,76	2,26	0,70	0,722
Неделя 6	1,81	0,58	1,92	0,66	0,442
P _{UD}	0,327				

P_{UD} – значение P (U-критерий Манна – Уитни) для определения различий между группами исследования.
P_{ANOVA} – значение P для анализа RM-ANOVA.
SD – стандартное отклонение.

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СИМПТОМЫ И ОБЩЕ САМОЧУВСТВИЕ

Желудочно-кишечные симптомы оценивали с помощью Шкалы оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ (GSRs). На протяжении всего периода исследования в соответствии с увеличением количества опорожнений кишечника и суммой баллов оценки консистенции кала по шкале у участников, принимавших воду, богатую минералами, наблюдалось улучшение симптомов, связанных с запорами ($p = 0,005$), в то время как по другим группам

симптомов и по общей оценке суммы баллов по этой шкале различий между группами исследования не было (табл. 4).

Кроме того, были значительные различия между группой приема воды, богатой минералами, и группой плацебо в отношении изменения суммы баллов по шкале SF-12 (Краткий опросник по оценке состояния здоровья из 12 пунктов) от значений на начало исследования (исходный уровень) до значений на неделю 6 ($p = 0,017$).

ФИЗИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ПИЩЕВЫЕ ПРИВЫЧКИ

Физическая активность не изменилась ни в одной из исследуемых групп на протяжении периода исследования ($p = 0,628$). В потреблении напитков на протяжении всего исследования не было каких-либо существенных различий между группами исследования. В конце периода воздействия в группе активного продукта участники исследования потребляли немного больше сухофруктов (от 1,04 исходно до 1,15 на неделе 6) и моркови/картофеля (от 1,53 исходно до 1,68 на неделе 6) по сравнению с группой плацебо (сухофрукты: 1,04 исходно до 1,03 на неделе 6, $p = 0,04$; морковь/картофель: 1,68 исходно до 1,60 на неделе 6; $p = 0,03$).

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПО МЕЖДУНАРОДНЫМ КРИТЕРИЯМ

В конце исследования 94,5% участников в группе приема воды, богатой минералами, по сравнению с 57,9% в группе плацебо оценили эффективность с использованием международной шкалы критериев, как «очень хорошо» или «хорошо». Аналогично врачи по шкале эффективности оценили эффективность у 97,2% участников группы приема воды, богатой минералами, как «очень хорошо» или «хорошо», при этом в группе плацебо такую же оценку получили 57,9% участников. Как участники исследования, так и врачи оценили эффективность воды, богатой минералами, выше, чем воды плацебо ($P_{chi} = 0,001$ и $P_{chi} < 0,001$ соответственно).

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ, ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕЗЕРВНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОБЛЕГЧЕНИЯ СИМПТОМОВ

В общей сложности отмечено 16 нежелательных явлений (НЯ), произошедших в течение периода исследования, без статистически значимых различий между группой приема минеральной воды и группой плацебо ($p = 0,571$). Двенадцать из них произошли в группе активного продукта, и еще четыре НЯ отмечены в группе плацебо. Один случай в группе активного продукта может быть связан с воздействием. В двух случаях, произошедших в группе активного продукта, причинно-следственная связь НЯ с воздействием вероятна. Одно из НЯ в группе активного продукта было классифицировано как серьезное, но не было связано с воздействием.

Ни один из исследуемых клинических параметров, в т. ч. печеночные ферменты, триглицериды, холестерин, Х-ЛПВП (холестерин липопротеинов высокой плотности), Х-ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности), артериальное давление и частота сердечных сокращений, не отличался между группами исследования.

Что касается использования резервных препаратов для облегчения симптомов, в отношении потребления таких препаратов различий между группами не отмечено ($p = 0,240$).

Статистически значимых различий между группами в отклонении фактического потребления исследуемых препаратов от ожидаемого потребления не было ($p > 0,1$). Показатель степени приверженности лечению с учетом потребления исследуемого продукта составил $102\% \pm 8,6$ в группе активного продукта и $105\% \pm 9,4$ в группе плацебо.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом интервенционном исследовании у пациентов с ФЗ получены клинические доказательства того, что прием минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфатом натрия, в течение 6-недельного курса лечения может дать значительные преимущества для оздоровления пищеварительной системы. Уменьшение симптомов запора, как видно из увеличения количества ПСОКу, общего количества опорожнений кишечника в неделю и появления более мягкого стула по сравнению с группой участников, принимавших воду с низким содержанием минералов, подтвердило предварительное предположение о стимулирующем воздействии природной воды, богатой минералами, на процесс пищеварения. И действительно, в ходе исследования количество ПСОКу в неделю в группе, принимавших природную воду, богатую минералами, увеличилось более чем в три раза, что сопоставимо с действием подорожника и черносслива, демонстрируя увеличение средней количества ПСОКу в неделю более чем в два раза [24].

На протяжении периода исследования в течение 6 нед. его участники принимали назначенную ежедневную дозу природной минеральной воды «Донат магний» (Donat Mg) или воды плацебо, разделенную на два приема: до завтрака и вечером перед ужином. Природную минеральную воду «Донат магний» получают из источника в Рогашка Слатина, Словения

Одновременно с улучшением объективных параметров функции кишечника у участников исследования наблюдалось уменьшение запоров с оценкой по шкале GSRS с превышением показателя минимального клинически значимого изменения суммы баллов, равного 0,5 [25], вместе с общим улучшением качества жизни, связанного со здоровьем.

Изменение количества ПСОКу в неделю было выбрано в качестве первичной конечной точки, поскольку это считается наиболее чувствительным параметром оценки общей функции кишечника, и как информация о полноте опорожнения кишечника [26]. Поскольку адекватного и хорошо контролируемого клинического испытания исследуемого продукта на момент планирования данного исследования не было, для корректировки размера выборки был применен адаптивный дизайн исследования. Принимая во внимание результаты этого клинического исследования, следует отметить, что потребление 500 мл в день минеральной воды «Донат магний» эффективно для улучшения как показателя ПСОКу, так и опорожнения кишечника в целом и консистенции стула.

Врачи по шкале эффективности оценили эффективность у 97,2% участников группы приема воды, богатой минералами, как «очень хорошо» или «хорошо», при этом в группе плацебо такую же оценку получили 57,9% участников. Как участники исследования, так и врачи оценили эффективность воды, богатой минералами, выше, чем воды плацебо

Результаты настоящего клинического исследования согласуются с результатами другого недавно опубликованного исследования, в котором сравнивали разные дозы минеральной воды с плацебо. В этом исследовании было показано, что ежедневное употребление 1 л минеральной воды, богатой сульфатом магния (магния 119 мг/л, сульфатов 1530 мг/л), уменьшает запор и улучшает консистенцию стула у женщин с ФЗ [13]. Хотя исследовательская группа была ограничена женщинами и первичной конечной точкой был ответ на лечение, который оценивали по компонентам критериев Rome III, при этом о количестве опорожнений кишечника не сообщалось, это исследование подтверждает положительный эффект природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, на функцию кишечника.

В настоящем исследовании изучали воздействие минеральной воды, содержащей 13 г/л растворенных минеральных веществ, среди них были сульфат магния и сульфат натрия. Магния сульфат оказывает осмотическое действие, задерживая воду в просвете кишечника, что приводит к увеличению объема фекальной массы и ее более мягкой консистенции, которая давит на стенки кишечника, провоцируя перистальтику [27, 28]. Исследование, проведенное у здоровых людей, показало, что высокие дозы перорально вводимого сульфата магния приводят к уменьшению времени транзита по кишечнику и модулируют антродуоденальную моторику при лечебном голодании, но не в состоянии после приема пищи [11]. Совсем недавно в исследованиях *in vivo* и *in vitro* было показано, что наряду с изменением осмотического давления, вызванного действием сульфата магния, индуцируется экспрессия осморегуляторных генов [29, 30]. Кроме того, было показано, что экспрессия аквапорин 3

гена, участвующего в регуляции содержания воды в фекальных массах в толстой кишке, была увеличена в толстой кишке у крыс после введения сульфата магния [30]. В другом исследовании у крыс сообщалось о том, что слабительное действие сульфата магния может включать в себя процесс образования оксида азота (NO) посредством стимуляции NO-синтазы [31]. Известно также, что сульфаты увеличивают объем фекальной массы и улучшают консистенцию стула; прием воды, содержащей более 1000 мг сульфата/л, связывали по данным самоотчетов пациентов со слабительным эффектом [32, 33]. Влияние исследуемой минеральной воды на частоту и консистенцию стула, скорее всего, в общей сложности связано с природным высоким содержанием в ней магния и сульфатов.

Таким образом, представленное исследование, проведенное у людей, не имеющих других заболеваний, под-

тверждает положительный эффект ежедневного потребления 500 мл питьевой природной минеральной воды на функции кишечника у лиц с ФЭ. Кроме того, были доказаны безопасность и хорошая переносимость потребления этой специфической минеральной воды. Наблюдаемые результаты подтверждают постулированное предположение, что природную минеральную воду, богатую сульфатом магния и сульфатом натрия, можно рассматривать в качестве первой линии рекомендации для людей с менее частым опорожнением кишечника или твердым стулом для поддержания нормального процесса дефекации. Это, в свою очередь, может помочь уменьшить желудочно-кишечный дискомфорт и развитие заболеваний, часто связанных с запорами. И, наконец, это может улучшить связанное со здоровьем качество жизни и впоследствии снизить экономическое бремя на систему здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

- Norton C. Constipation in older patients: effects on quality of life. *Br J Nurs*, 2006. doi:10.12968/bjon.2006.15.4.20542.
- Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet*, 1972, 2(7792): 1408-1412.
- Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, Wagner JS, Dabbous O, Mody R (2011) Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci*, doi:10.1007/s10620-011-1639-5.
- Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 2006. doi:10.1053/j.gastro.2006.03.008.
- Schmidt FM, Santos VL. Prevalence of constipation in the general adult population: an integrative review. *J Wound Ostomy Cont Nurs*, 2014. doi:10.1097/01.WON.0000438019.21229.b7.
- Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol*, 2008. doi:10.1186/1471-230X-8-5.
- Wyman JB, Heaton KW, Manning AP, Wicks AC. Variability of colonic function in healthy subjects. *Gut*, 1978, 19(2): 146-150.
- Wenzl HH, Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology*, 1995, 108(6): 1729-1738.
- Weaver LT. Bowel habit from birth to old age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1988, 7(5): 637-640.
- Muller-Lissner S, Tack J, Feng Y, Schenck F, Specht Gryp R. Levels of satisfaction with current chronic constipation treatment options in Europe – an internet survey. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013. doi:10.1111/apt.12124
- Vu MK, Nouwens MA, Biemond I, Lamers CB, Masclee AA. The osmotic laxative magnesium sulphate activates the ileal brake. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(5): 587-595.
- Stewart JJ, Gaginella TS, Olsen WA, Bass P. Inhibitory actions of laxatives on motility and water and electrolyte transport in the gastrointestinal tract. *J Pharmacol Exp Ther*, 1975, 192(2): 458-467.
- Dupont C, Campagne A, Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014. doi:10.1016/j.cgh.2013.12.005
- Constant F, Morali A, Arnaud MJ, Delabroise AM, Thirion F, Matisse N, Wagner M, Dohm JP, Vuillemin JL, Gay G. Treatment of idiopathic constipation in infants: comparative and randomized study of two mineral waters (60 cases). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 28(5): 551.
- Gasbarrini G, Candelli M, Graziosetto RG, Coccheri S, Di Iorio F, Nappi G. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(16): 2556-2562.
- Drossman DA. Rome III: the new criteria. *Chin J Dig Dis*, 2006. doi:10.1111/j.1443-9573.2006.00265.x.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*, 1997. doi:10.3109/00365529709011203
- Dimenas E, Glise H, Hallerback B, Hernqvist H, Svedlund J, Wiklund I. Well-being and gastrointestinal symptoms among patients referred to endoscopy owing to suspected duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol*, 1995, 30(11): 1046-1052.
- Ware Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*, 1996, 34(3): 220-233.
- Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2011, doi:10.1186/1479-5868-8-115.
- Chow S-C, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials. Chapman & Hall/CRC, New York, 2012.
- Lehmacher W, Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics*, 1999, 55(4): 1286-1290.
- Chang M. Adaptive design theory and implementation using SAS and R. Chapman & Hall/CRC, New York, 2008.
- Attaluri A, Donahoe R, Valestin J, Brown K, Rao SS. Randomised clinical trial: dried plums (prunes) vs. psyllium for constipation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04594.x.
- Talley NJ, Fullerton S, Junghard O, Wiklund I. Quality of life in patients with endoscopy-negative heartburn: reliability and sensitivity of disease-specific instruments. *Am J Gastroenterol*, 2001. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03932.x.
- Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Beubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*, 2010. doi:10.1038/ajg.2010.41.
- Donowitz M. Current concepts of laxative action: mechanisms by which laxatives increase stool water. *J Clin Gastroenterol*, 1979, 1(1): 77-84.
- Izzo AA, Gaginella TS, Capasso F. The osmotic and intrinsic mechanisms of the pharmacological laxative action of oral high doses of magnesium sulphate. Importance of the release of digestive polypeptides and nitric oxide. *Magn Res*, 1996, 9(2): 133-138.
- Ikarashi N, Mochizuki T, Takasaki A, Ushiki T, Baba K, Ishii M, Kudo T, Ito K, Toda T, Ochiai W, Sugiyama K. A mechanism by which the osmotic laxative magnesium sulphate increases the intestinal aquaporin 3 expression in HT-29 cells. *Life Sci*, 2011. doi:10.1016/j.lfs.2010.11.013.
- Ikarashi N, Ushiki T, Mochizuki T, Toda T, Kudo T, Baba K, Ishii M, Ito K, Ochiai W, Sugiyama K. Effects of magnesium sulphate administration on aquaporin 3 in rat gastrointestinal tract. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(2): 238-242.
- Izzo AA, Gaginella TS, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a mediator of the laxative action of magnesium sulphate. *Br J Pharmacol*, 1994, 113(1): 228-232.
- Moore EW. Physiological effects of the consumption of saline drinking water. In: A progress report to the 16th meeting of the subcommittee on sanitary engineering and environment. Appendix B. National Academy of Sciences, Washington, DC, 1952.
- Heizer WD, Sandler RS, Seal E Jr, Murray SC, Busby MG, Schliebe BG, Pusek SN. Intestinal effects of sulfate in drinking water on normal human subjects. *Dig Dis Sci*, 1997, 42(5): 1055-1061.