

Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника

В.Н. Дроздов¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru

К.И. Арефьев¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, kiarefev@gmail.com

С.Ю. Сереброва^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetasurebrova@mail.ru

И.А. Комиссаренко³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

Е.В. Ших¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

А.К. Стародубцев¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

³ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Резюме

Введение. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство кишечника, оказывающее значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов.

Патогенез. Считается, что патогенез СРК состоит из нескольких механизмов: синдрома перекрестка функциональных нарушений (кишечник – мозг), стресса, висцеральной гиперчувствительности и изменения моторики.

Висцеральная гиперчувствительность. Изменение висцеральной чувствительности при СРК характеризуется центральными аномалиями в областях коры головного мозга. Нарушение моторики при СРК проявляется в виде аномальной миоэлектрической активности толстой кишки, приводящей к повторяющимся сокращениям тонкой и толстой кишки, что, по-видимому, вызывает боль.

Микрофлора кишечника. FODMAP в больших количествах присутствуют в некоторых фруктах, искусственных подсластителях, бобовых и зеленых овощах и плохо усваиваются у всех людей. FODMAP обладают ферментативным и осмотическим действиями, которые могут способствовать появлению симптомов у некоторых пациентов.

Принципы терапии СРК. Лечение СРК должно основываться на типе и тяжести симптомов. В терапии используют препараты различных фармакологических групп в зависимости от преобладающей симптоматики. К ним можно отнести агонисты опиоидных рецепторов, секвестранты желчных кислот, агонисты гуанилатциклазы, активаторы хлорных каналов, а также антибиотики, пробиотики, антидепрессанты, антагонисты 5-HT₃-рецепторов и спазмолитики.

Миотропные спазмолитики. Препараты со спазмолитической активностью используются для лечения функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ в качестве базисной терапии или по требованию. Мебеверин быстро и эффективно снимает спазм, боль и весь комплекс кишечных симптомов; кроме того, препарат снижает висцеральную гиперчувствительность за счет местного анестетического эффекта. Препарат обладает высоким профилем безопасности и имеет ряд преимуществ перед препаратами той же фармакологической группы.

Заключение. Миотропные спазмолитики продемонстрировали высокую эффективность в лечении СРК. Особое место среди них занимает мебеверин. Его сочетанное действие обуславливает выраженную спазмолитическую активность наряду с высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, терапия, патогенез, миотропные спазмолитики, мебеверин

Для цитирования: Дроздов В.Н., Арефьев К.И., Максикал С.Ю., Комиссаренко И.А., Ших Е.В., Стародубцев А.К. Место спазмолитиков в лечении синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет.* 2021;(5):155–164. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-155-164.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome

Vladimir N. Drozdov¹, ORCID: 0000-0002-0535-2916, vndrozdov@yandex.ru

Konstantin I. Arefev¹, ORCID: 0000-0003-1436-6671, kiarefev@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, ORCID: 0000-0002-7163-7119, svetasurebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko³, ORCID: 0000-0001-5621-2721, komisarenko@mail.ru

Evgenia V. Shikh¹, ORCID: 0000-0001-6589-7654, chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev¹, ORCID: 0000-0001-9842-4503, 9152340@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia

³ Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Abstract

Introduction. IBS is a functional bowel disorder that has a significant impact on patients and society, especially in terms of quality of life and medical costs.

Pathogenesis. It is believed that the pathogenesis of IBS consists of several mechanisms: the syndrome of intersection of functional disorders (gut-brain), stress, visceral hypersensitivity and changes in motor skills.

Visceral hypersensitivity. Changes in visceral sensitivity in IBS are characterized by central abnormalities in areas of the cerebral cortex. Motility impairment in IBS manifests itself as abnormal myoelectric activity in the colon, resulting in repetitive contractions of the small intestine and colon, which appear to cause pain.

Intestinal microflora. FODMAPs are found in high amounts in some fruits, artificial sweeteners, legumes, and green vegetables and are poorly absorbed by all people. FODMAPs have enzymatic and osmotic effects that may contribute to the onset of symptoms in some patients.

The principles of IBS therapy. Treatment for IBS should be based on the type and severity of symptoms. For the treatment of IBS, drugs of various pharmacological groups are used, depending on the prevailing symptoms. These include opioid receptor agonists, bile acid sequestrants, guanylate cyclase agonists, chlorine channel activators, as well as antibiotics, probiotics, antidepressants, 5-HT₃ receptor antagonists, and antispasmodics.

Myotropic antispasmodics. Drugs with antispasmodic activity are used to treat functional and organic diseases of the gastrointestinal tract as a basic therapy or «on demand». Mebeverine quickly and effectively relieves spasm, pain and the entire complex of intestinal symptoms, in addition, the drug reduces visceral hypersensitivity due to a local anesthetic effect. The drug has a high safety profile and has a number of advantages over drugs of the same pharmacological group.

Conclusion. Myotropic antispasmodics have been shown to be highly effective in the treatment of IBS. Mebeverine occupies a special place among myotropic antispasmodics. Its combined action provides a pronounced antispasmodic activity along with a high safety profile.

Keywords: irritable bowel disease, irritable bowel disease treatment, irritable bowel disease pathogenesis, myotropic antispasmodics, mebeverine

For citation: Drozdov V.N., Arefev K.I., Serebrova S.Yu., Komissarenko I.A., Shikh E.V., Starodubtsev A.K. Role of antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):155–164. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-155-164.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время функциональные расстройства кишечника считаются наиболее часто встречающейся патологией среди больных гастроэнтерологического профиля. В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра к данной группе заболеваний относят синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональный запор, функциональную диарею, функциональное абдоминальное вздутие, неспецифические функциональные расстройства кишечника и опиоид-индуцированный запор [1]. Согласно Римским критериям IV, СРК – это функциональное расстройство кишечника, проявляющееся рецидивирующими болями в животе, которые возникают по меньшей мере 1 раз в неделю и связаны с дефекацией, изменением частоты и формы стула. Эти признаки должны отмечаться у больного последние три месяца при общей продолжительности не менее шести месяцев [2]. Патофизиология СРК изучена лишь частично. СРК встречается у 5–10% населения Земли. Такая высокая распространенность вместе с ассоциированными сопутствующими заболеваниями оказывает значительное влияние на пациентов и социум, особенно с точки зрения качества жизни и медицинских расходов. Лечение СРК направлено на уменьшение болей в животе, нормализацию функций кишечника, в т. ч. на устранение наиболее неприятных симптомов. Терапия первой линии включает изменение диеты, применение растворимой клетчатки и спазмолитиков. У пациентов с тяжелыми симптомами лечение прово-

дится с использованием антидепрессантов в низких дозах, стимуляторов кишечной секреции, препаратов, воздействующих на опиоидные или 5-НТ-рецепторы, а также антибиотиков и психотерапевтических методик [3].

ПАТОГЕНЕЗ

На данный момент считается, что патогенез СРК включает нескольких механизмов. К ним можно отнести функциональные нарушения по оси «кишечник – мозг», стресс, висцеральную гиперчувствительность и изменения моторики. В дополнение к психологическому компоненту СРК взаимодействие кишечника и мозга является реципрокным [4]. Проспективные исследования показывают, что у части пациентов сначала появляются желудочно-кишечные симптомы, а позже – психологический стресс [5, 6]. Инфекции желудочно-кишечного тракта и психологические расстройства, по-видимому, являются отдельными факторами риска, которые дополнительно способствуют развитию как постинфекционного СРК, так и внекишечных симптомов, часто связанных с СРК, таких как хроническая усталость [7].

Висцеральная гиперчувствительность. Изменения висцеральной чувствительности при СРК характеризуются центральными аномалиями в сенсорных, эмоциональных и префронтальных областях коры головного мозга. Изменения нисходящих путей, модулирующих чувствительность, и периферические механизмы также вовлечены в патогенез висцеральной боли [8]. В среднем около 60% пациентов имеют повышенную чувствительность

кишечника к различным физиологическим стимулам [9, 10]. Расстройства моторики при СРК проявляются в виде аномальной миоэлектрической активности толстой кишки, приводящей к повторяющимся сокращениям толстой и тонкой кишок [11]. Эти сокращения, по-видимому, вызывают боль в животе и изменения желудочно-кишечного и толстокишечного транзита [12, 13]. Комбинации различных триггерных механизмов (например, психологических, сенсорных и моторных) могут вызывать усиление тяжести желудочно-кишечных и негастроинтестинальных симптомов и значительно снижать качество жизни [14, 15]. Необходимо отметить, что при одном заболевании в возникновении абдоминального болевого синдрома может быть задействовано несколько механизмов. Так, у пациентов с СРК могут присутствовать висцеральные боли, боли вследствие висцеральной гиперчувствительности и функциональная абдоминальная боль. В основе висцеральной абдоминальной боли, как правило, лежат нарушения моторики по типу патологических сокращений гладкомышечных клеток, а также десинхронизация отдельных видов двигательной активности. Так, расстройства моторики кишечника (сокращений I фазы мигрирующего моторного комплекса), возникающие под влиянием различных экзогенных и эндогенных факторов, в частности продуктов питания, приводят к возникновению болей у пациентов с СРК [16]. Одним из наиболее частых вариантов абдоминальной боли является спастическая. Процесс сокращения мышечной клетки определяется внутриклеточной концентрацией ионов кальция, поступающих в цитоплазму из внеклеточного пространства через медленные кальциевые каналы. Другим источником кальция являются внутриклеточные депо, в большей степени представленные в гладкой мускулатуре толстой кишки и значительно в меньшем количестве в тонкой, в т. ч. двенадцатиперстной. Одним из основных внеклеточных медиаторов, влияющих на процесс мышечного сокращения, является ацетилхолин, взаимодействующий с мускариновыми холинорецепторами на клеточной мембране. Активация мускариновых рецепторов приводит к открытию мембранных натриевых каналов и поступлению натрия в клетку, что вызывает деполяризацию мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов. Повышение концентрации внутриклеточного кальция делает возможным взаимодействие нитей актина и миозина и возникновение мышечного сокращения [17].

Микрофлора кишечника. Поскольку многие пациенты с СРК сообщают, что их симптомы связаны с употреблением или отказом от определенных продуктов, предполагается, что диета и микробиота желудочно-кишечного тракта вовлечены в патофизиологию заболевания [18]. Ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы (англоязычный акроним FODMAP) в больших количествах присутствуют в некоторых фруктах, искусственных подсластителях, бобовых и зеленых овощах, но плохо усваиваются у всех людей. FODMAP обладают ферментативным и осмотическим эффектами, которые могут способствовать появлению симптомов у некоторых пациентов [19]. Рандомизированные контро-

лируемые исследования подтвердили, что изменение диеты может влиять на течение СРК, однако на сегодняшний день эти исследования не показали, каким конкретно продуктом питания были вызваны симптомы СРК. Несмотря на то что при употреблении продуктов, содержащих FODMAP, у пациентов с СРК наблюдается такое же увеличение количества жидкости в тонком кишечнике и объема толстой кишки, как у здоровых людей, при СРК могут наблюдаться симптомы функциональных расстройств кишечника, связанные с висцеральной гиперчувствительностью [20].

Барьерная функция и активация иммунной системы.

Острые желудочно-кишечные инфекции вызывают изменения кишечной проницаемости и микрофлоры [21]. Эти изменения могут способствовать активации иммунных клеток, включая Т-лимфоциты и тучные клетки в желудочно-кишечном эпителии, что приводит к высвобождению цитокинов, которые могут изменять нервную передачу и нарушать моторную, сенсорную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта [22]. Патофизиологические процессы могут длиться годами. Например, при постинфекционном СРК нейрональная сигнализация оставалась сенсibilизированной через 2 года после заражения [23]. Другие исследователи сообщили об увеличении проницаемости желудочно-кишечного тракта и количества иммунных клеток даже у пациентов с СРК без инфекционной этиологии [24].

Генетические факторы. Исследования генетических факторов СРК выявили ассоциации с вариантами генов на хромосоме 9 (локус 9q31.2), которые связаны с функциями различных ионных каналов, вегетативной дисфункцией и мутациями в гене сахаразы-изомальтазы [25–27]. Кроме того, примерно 2% пациентов с СРК несут миссенс-мутации в SCN5A, которые изменяют функцию потенциал-зависимого механочувствительного натриевого ионного канала NaV1.5 и влияют на функцию гладких мышц и механическую чувствительность [28]. В исследованиях близнецов согласованность диагноза СРК чаще встречается у монозиготных близнецов, чем у дизиготных, однако наличие у родителей СРК является сильным предиктором, предполагающим, что факторы окружающей среды более важны, чем генетические факторы [29].

Микрофлора. Хотя некоторые исследования показывают, что у пациентов с СРК микробиом желудочно-кишечного тракта отличается от такового в группах контроля (здоровые добровольцы), роль микробиоты в патогенезе СРК остается неясной [30, 31]. Систематический обзор показал несколько последовательных результатов, а также отсутствие признаков дифференцировки микрофлоры у разных подгрупп пациентов с СРК. При этом антибактериальные препараты изменяют микрофлору кишечника, и их применение ассоциировано с развитием СРК [32].

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СРК

Лечение СРК начинается с разъяснения пациенту особенностей его состояния, возможностей контроля доброкачественного естественного течения болезни,

а также с ознакомления с необходимостью прохождения диагностических тестов и с вариантами терапии. Лечение должно основываться на типе и тяжести симптомов. Изменения образа жизни, которые могут улучшить симптомы СРК, касаются выполнения физических упражнений, снижения стресса и контроля нарушений сна [33]. Известно, что сильные эмоции, беспокойство, страх и гнев могут влиять на моторику внутренних органов и повышать восприятие симптомов СРК. Эмоциональный или физический стресс может усиливать сокращение толстой кишки, вызывать позывы к дефекации, диарею или наоборот – задерживать опорожнение желудка и сокращать время прохождения химуса по толстой кишке. Стресс может изменять микрофлору кишечника, нарушая секреторные и барьерные функции его слизистой оболочки, что может вызвать трансмиграцию бактерий, приводящую к боли и диарее. При этом повышенная перистальтика и висцеральное воспаление могут способствовать развитию тревожности и депрессии. СРК ассоциируется с более тяжелым течением психических расстройств и нарушений сна [2].

Диета. Недавний систематический обзор и метаанализ оценили результаты 12 контролируемых исследований, в которых у пациентов с СРК изучены результаты включения в диету клетчатки. Было обнаружено, что употребление любого типа клетчатки больными СРК не приводит к снижению доли пациентов со стойкими симптомами. Определенные формы клетчатки, в частности отруби, могут усиливать метеоризм [34]. Диетическое ограничение глютена может улучшить симптомы у некоторых пациентов с СРК: два небольших проспективных исследования у пациентов с СРК, у которых была исключена глютеновая болезнь, продемонстрировали улучшение общих симптомов заболевания при исключении из диеты глютена [35, 36]. Ограничение потребления FODMAP привело к значительному уменьшению симптомов в некоторых случаях СРК [35]. В рандомизированном контролируемом слепом перекрестном исследовании 30 пациентов с СРК, которые ранее не придерживались рекомендаций по диете, сообщили о значительном снижении общих показателей желудочно-кишечных симптомов по сравнению с пациентами, соблюдающими стандартную австралийскую диету [37].

Фармакотерапия. Для лечения СРК в мировой медицинской практике используют различные препараты в зависимости от преобладающей симптоматики. Для лечения диареи применяются агонисты опиоидных рецепторов, секвестранты желчных кислот, а также антибиотики, пробиотики и антагонисты 5-HT₃-рецепторов. Назначение группы препаратов зависит от этиологии диареи, значений лабораторных показателей, а также общего состояния. Для устранения болевого синдрома часто назначают спазмолитики, масло мяты перечной [38]. Кроме того, в лечении абдоминальной боли используются трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина, активаторы хлорных каналов, 5-HT₃-антагонисты, а также агонисты гуанилатциклазы. В случае преобладания запора пациентам назначаются

агонисты гуанилатциклазы, активаторы хлорных каналов, а также полиэтиленгликоль. Рандомизированное контролируемое исследование полиэтиленгликоля по сравнению с группой плацебо продемонстрировало нормализацию частоты стула и его консистенции в течение 4-недельного исследования. Важно отметить, что интенсивность боли в животе и вздутия за время данного исследования не изменилась [39]. Другим препаратом, относящимся к группе активаторов хлорных каналов, применяемым в лечении СРК, является лубипростон. Это простон, обладающий действием внутри просвета, который избирательно активирует хлорные каналы 2-го типа [40]. В 2 крупных плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях лубипростон (8 мг 2 р/день) привел к значительно более выраженному улучшению общих симптомов по сравнению с плацебо в течение 12 нед. лечения [41]. Последующее 52-недельное расширенное исследование выявило наиболее частые нежелательные явления препарата, такие как тошнота и диарея [42]. Из представителей группы агонистов гуанилатциклазы в лечении СРК применяют линаклотид. Препарат представляет собой 14-аминокислотный пептид, который действует как агонист гуанилатциклазы С. В 2 крупных исследованиях фазы 3 было обнаружено, что линаклотид более эффективен, чем плацебо в облегчении симптомов со стороны кишечника и брюшной полости у пациентов с СРК типа С [43, 44]. В 6-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 линаклотид оказался эффективнее плацебо. Наиболее частым нежелательным явлением при его приеме была диарея. Кроме того, небольшое пилотное исследование показало, что добавление желчных кислот с использованием хенодезоксихолевой кислоты может улучшить симптомы СРК у некоторых групп пациентов [45]. В исследовании N. Lorio et al. было продемонстрировано, что при преобладании диареи с инфекционной этиологией в лечении СРК может применяться невсасывающийся антибактериальный препарат рифаксимин. В исследовании он улучшал общие симптомы СРК, такие как метеоризм, вздутие живота и консистенция стула [46]. При преобладании диареи без инфекционной этиологии в клинической картине СРК пациентам могут назначать агонисты опиоидных рецепторов. Лоперамид – синтетический агонист периферических μ -опиоидных рецепторов, который обычно используется для лечения пациентов с СРК типа D. В одном небольшом РКИ были продемонстрированы улучшение консистенции стула, облегчение симптомов боли, уменьшение позывов к дефекации и улучшение общего состояния по сравнению с группой плацебо [47]. Все больше данных появляется в поддержку роли желчных кислот в патофизиологии СРК типа D [48]. В небольших пилотных исследованиях секвестранты желчных кислот (например, колесевелам и колестипол) улучшали прохождение стула и его консистенцию [45, 49].

Кроме того, в лечении СРК применяются пробиотики [50]. Применение штамма бактерий *Bifidobacterium infantis* 35624 привело к значительному уменьшению боли, дискомфорта в животе, вздутия и к улучшению опорожне-

ния кишечника по сравнению с плацебо в 2 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях, проведенных у пациентов с СРК [51]. Метаанализ, включавший 43 клинических испытания с использованием различных продуктов, показал, что пробиотики оказывают положительное влияние на главные симптомы СРК: боль, вздутие живота и метеоризм.

В лечении СРК применяют антибактериальные препараты, не имеющие системных эффектов. К таким препаратам относят рифаксимин. В 2 крупных клинических исследованиях 2 недели лечения рифаксимином 550 мг 3 р/день у пациентов с СРК без запора привели к тому, что значительно большее количество пациентов сообщили об адекватном облегчении общих симптомов СРК в течение первых 4 недель наблюдения [52]. Улучшение симптомов в группе плацебо сохранялось в течение 10-недельного периода наблюдения. Повторное лечение рифаксимином, по-видимому, обеспечивает эффективность, аналогичную первоначальному курсу терапии [53]. Помимо вышеописанных препаратов, для лечения абдоминальной боли используют спазмолитики. Они применяются при всех типах СРК. Метаанализ, посвященный применению 12 различных спазмолитиков, показал, что их эффект превосходит плацебо в профилактике рецидивов СРК [54].

МИОТРОПНЫЕ СПАЗМОЛИТИКИ

Спазмолитики – это группа препаратов, которая десятилетиями использовалась в терапии СРК. Препараты со спазмолитической активностью применяются для лечения функциональных и органических заболеваний органов ЖКТ в качестве базисной терапии и/или в режиме «по требованию». Таким образом, спазмолитики могут выступать в роли патогенетических или симптоматических лекарственных средств. В обзоре 22 рандомизированных клинических исследований с участием 1 778 пациентов было продемонстрировано, что спазмолитики обладают статистически достоверной эффективностью при СРК. Болевой синдром сохранялся лишь у 39% пациентов, получавших спазмолитики, по сравнению с 56% больных, прекративших их прием или получавших плацебо [55]. Выделяют следующие основные группы препаратов, обладающих спазмолитической активностью: донаторы оксида азота (нитраты), ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа (дротаверин), блокаторы натриевых каналов (мебеверин), селективные блокаторы кальциевых каналов (пинаверия бромид), блокаторы ацетилхолиновых рецепторов (платифиллин, гиосцина бутилбромид), препараты, взаимодействующие с энкефалинергической системой (тримебутин). Среди всех групп спазмолитиков наиболее часто врачами назначаются миотропные спазмолитики. Особенно часто избираются препараты с высоким профилем безопасности [56].

Одним из препаратов этой группы для лечения абдоминальной боли является селективный блокатор натриевых каналов мебеверин (Дюспаталин®). Мебеверин – спазмолитик миотропного действия, дающий прямой эффект на гладкую мускулатуру желудочно-кишечного тракта без влияния на нормальную перистальтику кишечника. Прямой

эффект и высокая селективность Дюспаталина к гладким мышцам обуславливают нормализацию моторики кишечника и эффективное устранение боли и кишечных симптомов [57]. Фармакологическая активность мебеверина выражена его сочетанным действием: кроме блокады натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток мебеверин блокирует выход ионов кальция из внутриклеточных депо, а также выход калия из клетки. Именно наличие такого сочетанного действия делает мебеверин выдающимся спазмолитиком, который не вызывает постспазмолитическую гипотонию [58]. Кроме того, препарат уменьшает спастические явления и висцеральную гиперчувствительность за счет местного анестетического эффекта. Как показано на здоровых добровольцах, применение мебеверина не сопровождается изменением нормальной двигательной активности ЖКТ [58, 59]. Доказано, что препарат вызывает фармакологический эффект только при наличии исходного спазма гладкомышечной мускулатуры. Важно отметить, что мебеверин – единственный доступный спазмолитик на российском рынке, входящий в рекомендации и РИМ IV, и РГА [17, 60]. Для клиницистов существенное значение имеет и вопрос о селективности мебеверина. В ряде исследований было показано, что именно высокая селективность препарата обуславливает малую частоту нежелательных явлений и отсутствие системных побочных действий (со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, мочеполовой системы) при его применении [61]. Высокая селективность мебеверина обусловлена тем, что в гладких мышцах ЖКТ преобладает специфический механизм увеличения концентрации внутриклеточного кальция, опосредованный открытием натриевых каналов [58, 59]. В одном исследовании при сравнении пинаверия бромид с мебеверином у 91 пациента с СРК типа D улучшение общего самочувствия было одинаковым в двух группах, частота ежедневных дефекаций была заметно снижена, и стул стал хорошо сформированным в обеих группах, при этом никаких значительных побочных эффектов не наблюдалось [62]. В клиническом исследовании, сравнивавшем эффекты рамосетрона, антагониста рецепторов 5-HT₃, с эффектами мебеверина у пациентов с СРК типа D, облегчение симптомов боли и дискомфорта в животе, urgentных позывов было одинаково эффективным по сравнению с исходными значениями. Также в обеих группах наблюдалось улучшение показателей формы и частоты стула [63]. В другом исследовании оценивалось влияние препаратов, применяемых в лечении СРК, на активность ферментов семейства CYP450. Исследование продемонстрировало, что мебеверин не оказывает влияния на активность ферментов в отличие от тримебутина. Отсутствие воздействия мебеверина на активность ферментов семейства CYP450 является значительным преимуществом перед другими препаратами из группы спазмолитиков, благодаря чему мебеверин представляется наиболее рациональным решением в условиях комедикации [64]. При выборе альтернативного препарата среди часто используемых следует учитывать исследование M. Schiariti et al., показавшего, что непреднамеренное увеличение суточной дозы в 2,25 раз может

привести к развитию серьезной нежелательной реакции, и обращать внимание пациента на необходимость строгого соблюдения комплаентности [65].

Рассматривая профиль безопасности препарата, важно обратить внимание на безопасность его применения у лиц репродуктивного возраста. Согласно статистике, преобладающая категория пациентов с СРК – женщины [66]. Известно, что нарушения менструального цикла могут иметь негативные последствия для репродуктивного здоровья женщин, поэтому при выборе препарата важно оценивать возможные нежелательные явления [67–69]. Мебеверин (Дюспаталин) обладает исключительно профилем безопасности в связи с его высокой селективностью и отсутствием системных побочных действий, в т. ч. со стороны мочеполовой системы¹, что делает его препаратом выбора для женщин с СРК. Также до половины пациентов с СРК страдают от дисфункции сфинктера Одди [70]. Дюспаталин и в этом случае является базой патогенетической терапии, направленной на нормализацию моторики ЖКТ. Другим важным преимуществом препарата Дюспаталин является его лекарственная форма. Благодаря высокотехнологичной лекарственной форме модифицированного высвобождения Дюспаталина 200 мг обеспечивается постепенное равномерное высвобождение препарата, что позволяет применять его всего 2 р/сут². По результатам сравнительного исследования Дюспаталина и его аналогов было показано, что скорость высвобождения мебеверина из воспроизведенных препаратов отличается от скорости высвобождения из Дюспаталина, что может критически снижать концентрации мебеверина в тканях, а также приводить к непрогнозируемому клиническому результату и необходимости коррекции дозировки [56]. В исследовании Н. Monnikes et al. терапия оригинальным препаратом Дюспаталин в течение 8 нед. достоверно улучшала качество жизни пациентов на 44%, в то время как при применении аналога, который не представлен в России, качество жизни улучшалось всего на 11% [71, 72].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Авторы настоящей статьи имеют собственный опыт эффективного применения препарата Дюспаталин®, который можно продемонстрировать следующим клиническим случаем.

Пациентка М., 38 лет, обратилась с жалобами на схваткообразные боли в животе и вздутие, которые беспокоят в течение последних 6 мес., возникают 2–3 раза в нед., задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, тип 1–2 по Бристольской шкале, в отдельных случаях больная ставит себе клизму. После отхождения газов и стула боли в животе уменьшаются.

При осмотре живот несколько вздут, при пальпации болезненный, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Сигмовидная кишка при пальпации болезненная, пальпируется в виде плотного тяжа.

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Дюспаталин® 200 мг капсулы с пролонгированным высвобождением 01.11.2019. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/duspatalin__1486.

² Там же.

При обследовании выявлено:

- клинический анализ крови: гемоглобин – 139 г/л, лейкоциты – $5,4 \times 10^9$ /л, СОЭ – 12 мм/ч;
 - биохимический анализ крови: общий белок – 70 г/л, глюкоза – 4,6 ммоль/л, холестерин – 4,5 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л, СРБ – 5,1 мг/л;
 - анализ кала на гемоглобин – отрицательный, фекальный кальпротектин – менее 30 мкг/г;
 - колоноскопия: толстая кишка осмотрена полностью. При прохождении сигмовидной кишки отмечается ригидность и болезненность. Тонус сфинктеров повышен, между сфинктерами на всем протяжении кишка вялая, растянутая, провисающая в поперечном отделе, с жидким содержимым, которое свободно эвакуируется отсосом. Патологических и воспалительных изменений слизистой не обнаружено, сосудистый рисунок сохранен на всем протяжении.
- Заключение: спастический колит с явлениями гипокинезии.

На основании жалоб и результатов обследования больной выставлен диагноз «СРК с преобладанием запоров».

Назначено лечение:

1. Регулярное питание. Модификация диеты с увеличением продуктов, богатых клетчаткой, и объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л/сут.
2. Увеличение физической активности, лечебная физкультура.
3. Мебеверин (Дюспаталин®) 200 мг, капсулы пролонгированного действия 200 мг 2 р/день за 20–30 мин. до еды не менее 8 нед.

Прием гастроэнтеролога через неделю терапии: больная отмечает улучшение состояния, боли за прошедшую неделю не беспокоили, стул один раз в 2 дня тип 3 по Бристольской шкале.

Прием гастроэнтеролога через 2 мес. после начала терапии: боли не беспокоят, стул регулярный, ежедневный, тип 3 по Бристольской шкале, без патологических примесей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миотропные спазмолитики продемонстрировали высокую эффективность в лечении СРК. Данная группа препаратов выступает в качестве не только симптоматических, но и патогенетических лекарственных средств при лечении симптомов СРК. Особое место среди миотропных спазмолитиков занимает мебеверин (Дюспаталин). Его сочетанное действие, направленное на блокаду натриевых каналов на мембране гладкомышечных клеток, замедление выхода ионов кальция из внутриклеточных депо и калия из клетки, обуславливает выраженную спазмолитическую активность данной молекулы наряду с высоким профилем безопасности. Дополнительным преимуществом мебеверина является отсутствие его влияния на активность ферментов семейства CYP450. Несмотря на все преимущества препарата, существует необходимость его дальнейшего исследования, в частности у детей.



Поступила / Received 23.02.2021

Поступила после рецензирования / Revised 22.03.2021

Принята в печать / Accepted 24.03.2021

1. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А. Синдром раздраженного кишечника: Римские критерии IV. О роли висцеральной гиперчувствительности и способов ее коррекции. М.: Прима Принт, 2016; 64 с.
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.А. Римские критерии синдрома раздраженного кишечника IV пересмотра: есть ли принципиальные изменения? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(5):99–103. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/89/0>.
4. Drossman D.A. Presidential Address: Gastrointestinal Illness and the Biopsychosocial Model. *Psychosom Med*. 1998;60(3):258–267. doi: 10.1097/00006842-199805000-00007.
5. Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J. The brain – Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders Is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study. *Gut*. 2012;61(9):1284–1290. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
6. Koloski N.A., Jones M., Talley N.J. Evidence That Independent Gut-to-Brain and Brain-to-Gut Pathways Operate in the Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia: A 1-Year Population-Based Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(6):592–600. doi: 10.1111/apt.13738.
7. Donnachie E., Schneider A., Mehring M., Enck P. Incidence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue Following GI Infection: A Population-Level Study Using Routinely Collected Claims Data. *Gut*. 2018;67(6):1078–1086. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313713.
8. Tillisch K., Mayer E.A., Labus J.S. Quantitative Meta-Analysis Identifies Brain Regions Activated during Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2011;140(1):91–100. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.053.
9. Posserud I., Syrous A., Lindström L., Tack J., Abrahamsson H., Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1113–1123. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.024.
10. Ritchie J. Pain from Distension of the Pelvic Colon by Inflating a Balloon in the Irritable Colon Syndrome. *Gut*. 1973;14(2):125–132. doi: 10.1136/gut.14.2.125.
11. Sullivan M.A., Cohen S., Snape W.J. Jr. Colonic Myoelectrical Activity in Irritable-Bowel Syndrome. Effect of Eating and Anticholinergics. *N Engl J Med*. 1978;298(16):878–883. doi: 10.1056/nejm197804202981604.
12. Kellow J.E., Phillips S.F. Altered Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome Is Correlated with Symptoms. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1885–1893. doi: 10.1016/0016-5085(87)90620-2.
13. Spiller R.C., Brown M.L., Phillips S.F. Emptying of the Terminal Ileum in Intact Humans. Influence of Meal Residue and Ileal Motility. *Gastroenterology*. 1987;92(3):724–729. doi: 10.1016/0016-5085(87)90024-2.
14. Camilleri M., McKinzie S., Busciglio I., Low P.A., Sweetser S., Burton D. et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):772–781. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.060.
15. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhoove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-Reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
16. Camilleri M. Management of the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120(3):652–668. doi: 10.1053/gast.2001.21908.
17. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(5):76–93. Режим доступа: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184/158>.
18. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated with More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
19. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):765–771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
20. Major G., Pritchard S., Murray K., Alappadan J.P., Hoad C.L., Marciani L. et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124–133.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.062.
21. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M. Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome after a Waterborne Outbreak of Acute Gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1317–1322. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
22. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive Clinical, Psychological, and Histological Features of Postinfective Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1578–1583. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07542.x.
23. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V., Stakenborg N., Aguilera-Lizarraga J., Dooley J. et al. Evidence for Long-Term Sensitization of the Bowel in Patients with Post-Infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017 9;7(1):13606. doi: 10.1038/s41598-017-12618-7.
24. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
25. Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K., Hadizadeh F., Bujanda L., Bresso F. et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155(1):168–179. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.064.
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional Variants in the Sucrase-Isomaltase Gene Associate with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263–270. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
27. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-Isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1673–1676. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.047.
28. Beyder A., Mazzone A., Strege P.R., Tester D.J., Saito Y.A., Bernard C.E. et al. Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–1668. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
29. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I., Talley N.J., Corey L.A. Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning both Contribute to Etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. doi: 10.1053/gast.2001.27995.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal Microbiota Composition and Host-Microbe Cross-Talk Following Gastroenteritis and in Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
31. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered Faecal and Mucosal Microbial Composition in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Patients Correlates with Mucosal Lymphocyte Phenotypes and Psychological Distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):342–351. doi: 10.1111/apt.13055.
32. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome – A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
33. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Bajor A., Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915–922. doi: 10.1038/ajg.2010.480.
34. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or Insoluble Fibre in Irritable Bowel Syndrome in Primary Care? Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154.
35. Biesiekierski J.R., Iven J. Non-Coeliac Gluten Sensitivity: Piecing the Puzzle Together. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):160–165. doi: 10.1177/2050640615578388.
36. Vazquez-Roque M.I., Camilleri M., Smyrk T., Murray J.A., Marietta E., O'Neill J. et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–911.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049.
37. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
38. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):101. doi: 10.3390/jcm6110101.
39. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of Antispasmodics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
40. Pacheco R.L., Roizenblatt A., Góis A.F.T., Latorraca C.O.C., Mota C.F.M.G.P., Riera R. What Do Cochrane Systematic Reviews Say about the Management of Irritable Bowel Syndrome? *Sao Paulo Med J*. 2019;137(1):82–91. doi: 10.1590/1516-3180.2018.053740119.
41. Lacy B.E., Chey W.D., Cash B.D., Lembo A.J., Dove L.S., Covington P.S. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):924–932. doi: 10.1038/ajg.2017.72.
42. Lacy B.E., Nicandro J.P., Chuang E., Earnest D.L. Alosetron Use in Clinical Practice: Significant Improvement in Irritable Bowel Syndrome Symptoms

- Evaluated Using the US Food and Drug Administration Composite Endpoint. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818771674. doi: 10.1177/1756284818771674.
43. Black C.J., Burr N.E., Camilleri M., Earnest D.L., Quigley E.M., Moayyedi P. et al. Efficacy of Pharmacological Therapies in Patients with IBS with Diarrhoea or Mixed Stool Pattern: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gut.* 2020;69(1):74–82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160.
44. Wang X.J., Camilleri M. Personalized Medicine in Functional Gastrointestinal Disorders: Understanding Pathogenesis to Increase Diagnostic and Treatment Efficacy. *World J Gastroenterol.* 2019;25(10):1185–1196. doi: 10.3748/wjg.v25.i10.1185.
45. Bajor A., Törnblom H., Rudling M., Ung K.A., Simrén M. Increased Colonic Bile Acid Exposure: A Relevant Factor for Symptoms and Treatment in IBS. *Gut.* 2015;64(1):84–92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305965.
46. Iorio N., Malik Z., Schey R. Profile of Rifaximin and Its Potential in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015;8:159–167. doi: 10.2147/CEG.S67231.
47. Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M., Odunsi-Shiyanbade S.T., McKinzie S., Ryks M. et al. Chenodeoxycholate in Females with Irritable Bowel Syndrome-Constipation: A Pharmacodynamic and Pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1549–1558. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.052.
48. Slattery S.A., Niaz O., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D. Systematic Review with Meta-Analysis: the Prevalence of Bile Acid Malabsorption in the Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(1):3–11. doi: 10.1111/apt.13227.
49. Wong B.S., Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Busciglio I., Bondar O. et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(9):1009–1015.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.006.
50. Borowiec A.M., Fedorak R.N. The Role of Probiotics in Management of Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9(5):393–400. doi: 10.1007/s11894-007-0048-6.
51. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology.* 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
52. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med.* 2011;364(1):22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
53. Lembo A., Pimentel M., Rao S.S., Schoenfeld P., Cash B., Weinstock L.B. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2016;151(6):1113–1121. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003.
54. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1 Suppl):S2–26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
55. Ford A.C., Moayyedi P. Meta-Analysis: Factors Affecting Placebo Response Rate in the Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):144–158. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x.
56. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Симаненков В.И., Тихонов С.В. Клинико-фармакологические и фармацевтические аспекты применения пролонгированных форм мебеверина гидрохлорида. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;(9):134–142. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
57. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонов А.Н., Иванов А.Н., Прянишникова А.С., Попова Е.В., Григорьева Ю.В. Абдоминальные боли: механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *Приложение РМЖ «Болезни органов пищеварения».* 2009;(2):48–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenija/Abdominalnye_boli_mehanizmy_formirovaniya_ratsionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/ixzz6q744rCLt.
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):547–553. doi: 10.3748/wjg.v16.i5.547.
59. Evans P.R., Bak Y.T., Kellow J.E. Mebeverine Alters Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):787–793. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x.
60. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
61. Stockis A., Guelen P.J., de Vos D. Identification of Mebeverine Acid as the Main Circulating Metabolite of Mebeverine in Man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(1–2):335–340. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00023-7.
62. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., Chang S.S., Kang L.J., Lu R.H., Lee S.D. Effect of a Calcium Channel Blocker and Antispasmodic in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(8):925–930. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x.
63. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., Huh K.C., Lee O.Y., Lee J.S. 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):1098–1104. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x.
64. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N., Namba H., Hirai T., Kiuchi Y. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1654–1660. doi: 10.1248/bpb.b17-00118.
65. Schiariti M., Saladini A., Placanica A., Saolini M., Puddu P. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J.* 2009;3:32–36. doi: 10.2174/1874143600903010032.
66. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet.* 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
67. Демина Т.Н., Гошкостер И.Ю. Недостаточность лютеиновой фазы: новые подходы к решению старых проблем. *Здоровье женщины.* 2004;(4):63–69.
68. Carp H.J.A. (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment.* 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. 444 p. Available at: http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf.
69. Подзолкова Н.М., Глазкова О.Л. *Симптом, синдром, диагноз. Дифференциальная диагностика в гинекологии.* 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 736 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426937.html>.
70. Осипенко М.Ф., Бут-Гусайм В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал.* 2008;80(5):21–26. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
71. Monnikes H., Hecker H., Heymann-Monnikes I., Wiedenmann B., Schumann C. Predictive Factors for Therapeutic Success in Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Primary Care (PrC). *Z Gastroenterol.* 2001;39:714.
72. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative Efficacy and Safety of Trimebutine versus Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2014;23(1):105–113. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/260445389_Comparative_Efficacy_and_Safety_of_Trimebutine_versus_Mebeverine_in_the_Treatment_of_Irritable_Bowel_Syndrome.

References

1. Maev I.V., Cheryomushkin S.V., Kucheryavyy Yu.A. *Irritable Bowel Syndrome: Rome Criteria IV. On the Role of Visceral Hypersensitivity and Methods of Its Correction.* Moscow: Prima Print, 2016; 64 p. (In Russ.).
2. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
3. Sheptulin A.A., Vize-Khrapunova M.A. Review of Rome-IV Criteria for the Irritable Bowel Syndrome: Are There Any Basic Changes? *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(5):99–103. (In Russ.). Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/89/0>.
4. Drossman D.A. Presidential Address: Gastrointestinal Illness and the Biopsychosocial Model. *Psychosom Med.* 1998;60(3):258–267. doi: 10.1097/00006842-199805000-00007.
5. Koloski N.A., Jones M., Kalantar J., Weltman M., Zaguirre J., Talley N.J. The brain – Gut Pathway in Functional Gastrointestinal Disorders Is Bidirectional: A 12-Year Prospective Population-Based Study. *Gut.* 2012;61(9):1284–1290. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300474.
6. Koloski N.A., Jones M., Talley N.J. Evidence That Independent Gut-to-Brain and Brain-to-Gut Pathways Operate in the Irritable Bowel Syndrome and Functional Dyspepsia: A 1-Year Population-Based Prospective Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(6):592–600. doi: 10.1111/apt.13738.
7. Donnachie E., Schneider A., Mehning M., Enck P. Incidence of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue Following GI Infection: A Population-Level Study Using Routinely Collected Claims Data. *Gut.* 2018;67(6):1078–1086. doi: 10.1136/gutjnl-2017-313713.
8. Tillisch K., Mayer E.A., Labus J.S. Quantitative Meta-Analysis Identifies Brain Regions Activated during Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2011;140(1):91–100. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.053.
9. Posserud I., Syrous A., Lindström L., Tack J., Abrahamsson H., Simrén M. Altered rectal perception in irritable bowel syndrome is associated with symptom severity. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1113–1123. doi: 10.1053/j.gastro.2007.07.024.
10. Ritchie J. Pain from Distension of the Pelvic Colon by Inflating a Balloon in the Irritable Colon Syndrome. *Gut.* 1973;14(2):125–132. doi: 10.1136/gut.14.2.125.
11. Sullivan M.A., Cohen S., Snape W.J. Jr. Colonic Myoelectrical Activity in Irritable-Bowel Syndrome. Effect of Eating and Anticholinergics. *N Engl J Med.* 1978;298(16):878–883. doi: 10.1056/nejm197804202981604.

12. Kellow J.E., Phillips S.F. Altered Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome Is Correlated with Symptoms. *Gastroenterology*. 1987;92(6):1885–1893. doi: 10.1016/0016-5085(87)90620-2.
13. Spiller R.C., Brown M.L., Phillips S.F. Emptying of the Terminal Ileum in Intact Humans. Influence of Meal Residue and Ileal Motility. *Gastroenterology*. 1987;92(3):724–729. doi: 10.1016/0016-5085(87)90024-2.
14. Camilleri M., McKinzie S., Busciglio I., Low P.A., Sweetser S., Burton D. et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):772–781. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.060.
15. Simrén M., Törnblom H., Palsson O.S., Van Oudenhove L., Whitehead W.E., Tack J. Cumulative Effects of Psychologic Distress, Visceral Hypersensitivity, and Abnormal Transit on Patient-Reported Outcomes in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;157(2):391–402. doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.019.
16. Camilleri M. Management of the Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2001;120(3):652–668. doi: 10.1053/gast.2001.21908.
17. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K., Belousova Y.A., Beniashvili A.G., Vasilyev S.V. et al. Diagnosis and Treatment of the Irritable Bowel Syndrome: Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and Russian Association of Coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(5):76–93. (In Russ.) Available at: <https://www.gastro-j.ru/jour/article/view/184/158>.
18. Böhn L., Störsrud S., Törnblom H., Bengtsson U., Simrén M. Self-Reported Food-Related Gastrointestinal Symptoms in IBS Are Common and Associated with More Severe Symptoms and Reduced Quality of Life. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(5):634–641. doi: 10.1038/ajg.2013.105.
19. Shepherd S.J., Parker F.C., Muir J.G., Gibson P.R. Dietary Triggers of Abdominal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Randomized Placebo-Controlled Evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(7):765–771. doi: 10.1016/j.cgh.2008.02.058.
20. Major G., Pritchard S., Murray K., Alappadan J.P., Hoad C.L., Marciani L. et al. Colon Hypersensitivity to Distension, Rather Than Excessive Gas Production, Produces Carbohydrate-Related Symptoms in Individuals With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017;152(1):124–133.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2016.09.062.
21. Marshall J.K., Thabane M., Garg A.X., Clark W., Meddings J., Collins S.M. Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome after a Waterborne Outbreak of Acute Gastroenteritis in Walkerton, Ontario. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(11–12):1317–1322. doi: 10.1111/j.1365-2036.2004.02284.x.
22. Dunlop S.P., Jenkins D., Spiller R.C. Distinctive Clinical, Psychological, and Histological Features of Postinfective Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1578–1585. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07542.x.
23. Balemans D., Mondelaers S.U., Cibert-Goton V., Stakenborg N., Aguilera-Lizarraga J., Dooley J. et al. Evidence for Long-Term Sensitization of the Bowel in Patients with Post-Infectious-IBS. *Sci Rep*. 2017 9;7(1):13606. doi: 10.1038/s41598-017-12618-7.
24. Bashashati M., Moossavi S., Cremon C., Barbaro M.R., Moraveji S., Talmon G. et al. Colonic Immune Cells in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1). doi: 10.1111/nmo.13192.
25. Bonfiglio F., Zheng T., Garcia-Etxebarria K., Hadizadeh F., Bujanda L., Bresso F. et al. Female-Specific Association Between Variants on Chromosome 9 and Self-Reported Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2018;155(1):168–179. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.064.
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional Variants in the Sucrase-Isomaltase Gene Associate with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome. *Gut*. 2018;67(2):263–270. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312456.
27. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased Prevalence of Rare Sucrase-isomaltase Pathogenic Variants in Irritable Bowel Syndrome Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(10):1673–1676. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.047.
28. Beyder A., Mazonne A., Stregge P.R., Tester D.J., Saito Y.A., Bernard C.E. et al. Loss-of-Function of the Voltage-Gated Sodium Channel NaV1.5 (Channelopathies) in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1659–1668. doi: 10.1053/j.gastro.2014.02.054.
29. Levy R.L., Jones K.R., Whitehead W.E., Feld S.I., Talley N.J., Corey L.A. Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning both Contribute to Etiology. *Gastroenterology*. 2001;121(4):799–804. doi: 10.1053/gast.2001.27995.
30. Jalanka-Tuovinen J., Salojärvi J., Salonen A., Immonen O., Garsed K., Kelly F.M. et al. Faecal Microbiota Composition and Host-Microbe Cross-Talk Following Gastroenteritis and in Postinfectious Irritable Bowel syndrome. *Gut*. 2014;63(11):1737–1745. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305994.
31. Sundin J., Rangel I., Fuentes S., Heikamp-de Jong I., Hultgren-Hörnquist E., de Vos W.M., Brummer R.J. Altered Faecal and Mucosal Microbial Composition in Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome Patients Correlates with Mucosal Lymphocyte Phenotypes and Psychological Distress. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(4):342–351. doi: 10.1111/apt.13055.
32. Pittayanon R., Lau J.T., Yuan Y., Leontiadis G.I., Tse F., Surette M., Moayyedi P. Gut Microbiota in Patients with Irritable Bowel Syndrome – A Systematic Review. *Gastroenterology*. 2019;157(1):97–108. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.049.
33. Johannesson E., Simrén M., Strid H., Bajor A., Sadik R. Physical Activity Improves Symptoms in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(5):915–922. doi: 10.1038/ajg.2010.480.
34. Bijkerk C.J., de Wit N.J., Muris J.W., Whorwell P.J., Knottnerus J.A., Hoes A.W. Soluble or Insoluble Fibre in Irritable Bowel Syndrome in Primary Care? Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ*. 2009;339:b3154. doi: 10.1136/bmj.b3154.
35. Biesiekierski J.R., Iven J. Non-Coeliac Gluten Sensitivity: Piecing the Puzzle Together. *United European Gastroenterol J*. 2015;3(2):160–165. doi: 10.1177/2050640615578388.
36. Vazquez-Roque M.L., Camilleri M., Smyrk T., Murray J.A., Marietta E., O'Neill J. et al. A Controlled Trial of Gluten-Free Diet in Patients with Irritable Bowel Syndrome-Diarrhea: Effects on Bowel Frequency and Intestinal Function. *Gastroenterology*. 2013;144(5):903–911.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.049.
37. Halmos E.P., Power V.A., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. A Diet Low in FODMAPs Reduces Symptoms of Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2014;146(1):67–75.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.046.
38. Camilleri M., Ford A.C. Pharmacotherapy for Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Med*. 2017;6(11):101. doi: 10.3390/jcm6110101.
39. Annaházi A., Róka R., Rosztóczy A., Wittmann T. Role of Antispasmodics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6031–6043. doi: 10.3748/wjg.v20.i20.6031.
40. Pacheco R.L., Roizenblatt A., Gois A.F.T., Latorraca C.O.C., Mota C.F.M.G.P., Riera R. What Do Cochrane Systematic Reviews Say about the Management of Irritable Bowel Syndrome? *Sao Paulo Med J*. 2019;137(1):82–91. doi: 10.1590/1516-3180.2018.053740119.
41. Lacy B.E., Chey W.D., Cash B.D., Lembo A.J., Dove L.S., Covington P.S. Eluxadoline Efficacy in IBS-D Patients Who Report Prior Loperamide Use. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):924–932. doi: 10.1038/ajg.2017.72.
42. Lacy B.E., Nicandro J.P., Chuang E., Earnest D.L. Alosetron Use in Clinical Practice: Significant Improvement in Irritable Bowel Syndrome Symptoms Evaluated Using the US Food and Drug Administration Composite Endpoint. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771674. doi: 10.1177/1756284818771674.
43. Black C.J., Burr N.E., Camilleri M., Earnest D.L., Quigley E.M., Moayyedi P. et al. Efficacy of Pharmacological Therapies in Patients with IBS with Diarrhoea or Mixed Stool Pattern: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Gut*. 2020;69(1):74–82. doi: 10.1136/gutjnl-2018-318160.
44. Wang X.J., Camilleri M. Personalized Medicine in Functional Gastrointestinal Disorders: Understanding Pathogenesis to Increase Diagnostic and Treatment Efficacy. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1185–1196. doi: 10.3748/wjg.v25.i10.1185.
45. Bajor A., Törnblom H., Rudling M., Ung K.A., Simrén M. Increased Colonic Bile Acid Exposure: A Relevant Factor for Symptoms and Treatment in IBS. *Gut*. 2015;64(1):84–92. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305965.
46. Iorio N., Malik Z., Schey R. Profile of Rifaximin and Its Potential in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:159–167. doi: 10.2147/CEG.S67231.
47. Rao A.S., Wong B.S., Camilleri M., Odunsi-Shyanbade S.T., McKinzie S., Ryks M. et al. Chenodeoxycholate in Females with Irritable Bowel Syndrome-Constipation: A Pharmacodynamic and Pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1549–1558. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.052.
48. Slattery S.A., Niaz Q., Aziz Q., Ford A.C., Farmer A.D. Systematic Review with Meta-Analysis: the Prevalence of Bile Acid Malabsorption in the Irritable Bowel Syndrome with Diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(1):3–11. doi: 10.1111/apt.13227.
49. Wong B.S., Camilleri M., Carlson P., McKinzie S., Busciglio I., Bondar O. et al. Increased Bile Acid Biosynthesis Is Associated with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(9):1009–1015.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.05.006.
50. Borowiec A.M., Fedorak R.N. The Role of Probiotics in Management of Irritable Bowel Syndrome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007;9(5):393–400. doi: 10.1007/s11894-007-0048-6.
51. O'Mahony L., McCarthy J., Kelly P., Hurley G., Luo F., Chen K. et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome: Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology*. 2005;128(3):541–551. doi: 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
52. Pimentel M., Lembo A., Chey W.D., Zakko S., Ringel Y., Yu J. et al. Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation. *N Engl J Med*. 2011;364(1):22–32. doi: 10.1056/NEJMoa1004409.
53. Lembo A., Pimentel M., Rao S.S., Schoenfeld P., Cash B., Weinstock L.B. et al. Repeat Treatment With Rifaximin Is Safe and Effective in Patients with Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1113–1121. doi: 10.1053/j.gastro.2016.08.003.

54. Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E., Lembo A.J., Saito Y.A., Schiller L.R. et al. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(1 Suppl.):S2–26; quiz S27. doi: 10.1038/ajg.2014.187.
55. Ford A.C., Moayyedi P. Meta-Analysis: Factors Affecting Placebo Response Rate in the Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):144–158. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04328.x.
56. Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Simanenko V.I., Tihonov S.V. Prolonged-Release Dosage Forms of Mebeverine Hydrochloride: Clinical Pharmacological and Pharmacokinetic Aspects. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;(9):134–142. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-134-141.
57. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ivanov A.N., Pryanishnikova A.S., Popova E.V., Grigorieva Yu.V. Abdominal Pain: Mechanisms of Formation, Rational Approach to the Choice of Therapy. *Prilozheniye RMZH "Bolezni organov pishchevarenia" = RMJ Appendix "Digestive System Diseases"*. 2009;(2):48–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevarenia/Abdominalnyye_boli_mehanizmy_formirovaniya_ratsionalnyy_podhod_k_vyboru_terapii/#ixzz6q744CLt.
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):547–553. doi: 10.3748/wjg.v16.i5.547.
59. Evans P.R., Bak Y.T., Kellow J.E. Mebeverine Alters Small Bowel Motility in Irritable Bowel Syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(5):787–793. doi: 10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x.
60. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology.* 2016;S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
61. Stockis A., Guelen P.J., de Vos D. Identification of Mebeverine Acid as the Main Circulating Metabolite of Mebeverine in Man. *J Pharm Biomed Anal.* 2002;29(1–2):335–340. doi: 10.1016/s0731-7085(02)00023-7.
62. Lu C.L., Chen C.Y., Chang F.Y., Chang S.S., Kang L.J., Lu R.H., Lee S.D. Effect of a Calcium Channel Blocker and Antispasmodic in Diarrhoea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(8):925–930. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x.
63. Lee K.J., Kim N.Y., Kwon J.K., Huh K.C., Lee O.Y., Lee J.S. 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):1098–1104. doi: 10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x.
64. Iwase M., Nishimura Y., Kurata N., Namba H., Hirai T., Kiuchi Y. Inhibitory Effects of Gastrointestinal Drugs on CYP Activities in Human Liver Microsomes. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(10):1654–1660. doi: 10.1248/bpb.b17-00118.
65. Schiariti M., Saladini A., Placanica A., Saolini M., Puddu P. QT Interval Prolongation and Atypical Proarrhythmia: Monomorphic Ventricular Tachycardia with Trimebutine. *Open Pharmacol J.* 2009;3:32–36. doi: 10.2174/1874143600903010032.
66. Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable Bowel Syndrome. *Lancet.* 2020;396(10263):1675–1688. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8.
67. Dyomina T.N., Goshkogeriy I.Yu. Insufficiency of Lutein Phase: New Approaches to Solving Old Problems. *Zdorov'ye zhenshchiny = Woman's Health.* 2004;(4):63–69. (In Russ.)
68. Carp H.J.A. (ed.). *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies, and Treatment.* 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2014. 444 p. Available at: http://gynecologysbm.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf.
69. Podzolkova N.M., Glazkova O.L. *Symptom, Syndrome, Diagnosis. Differential Diagnosis in Gynecology.* 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 736 p. (In Russ.) Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970426937.html>.
70. Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bikbulatova E.A. Cross Syndrome: Irritable Bowel Syndrome and Functional Disorders of the Biliary tract. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal.* 2008;80(5):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=11684136>.
71. Monnikes H., Hecker H., Heymann-Monnikes I., Wiedenmann B., Schumann C. Predictive Factors for Therapeutic Success in Irritable Bowel Syndrome (IBS) in Primary Care (PrC). *Z Gastroenterol.* 2001;39:714.
72. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., Ishaque S.M. Comparative Efficacy and Safety of Trimebutine versus Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome. *Mymensingh Med J.* 2014;23(1):105–113. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/260445389_Comparative_Efficacy_and_Safety_of_Trimebutine_versus_Mebeverine_in_the_Treatment_of_Irritable_Bowel_Syndrome.

Информация об авторах:

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; vndrozdv@yandex.ru

Арефьев Константин Игоревич, аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; kiarefev@gmail.com

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., главный научный сотрудник, Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 127051, Россия, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; svetaserebrova@mail.ru

Комиссаренко Ирина Арсеньевна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова; 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; komisarenko@mail.ru

Ших Евгений Валерьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; chih@mail.ru

Стародубцев Алексей Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 9152340@mail.ru

Information about the authors:

Vladimir N. Drozdov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; vndrozdv@yandex.ru

Konstantin I. Arefev, Graduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; kiarefev@gmail.com

Svetlana Yu. Serebrova, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8, Bldg. 2, Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russia; Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetaserebrova@mail.ru

Irina A. Komissarenko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia; komisarenko@mail.ru

Evgenia V. Shikh, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; chih@mail.ru

Alexey K. Starodubtsev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University; 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; 9152340@mail.ru