

Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника

К.Н. Халаиджева¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

В.Н. Дроздов¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Е.В. Ших¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

С.Ю. Сереброва^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@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

Резюме

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является распространенным функциональным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое поражает большое количество взрослого населения во всем мире и приводит к значительному снижению качества жизни. СРК ложится тяжелым бременем на пациентов, основная часть которых является работоспособным населением, а также врачей и систему здравоохранения. Патогенез данного заболевания является многофакторным и включает в себя ось «мозг – кишечник», нарушения со стороны иммунной функции слизистой оболочки, висцеральную гиперчувствительность, изменения моторики желудочно-кишечного тракта и микробного состава кишечника. Основываясь на том, что изменение перистальтики кишечника и висцеральная гиперчувствительность являются одними из ключевых факторов в патогенезе заболевания, применение спазмолитических препаратов в составе комплексной терапии является оправданным. Мебеверин – спазмолитический препарат миотропного действия, рекомендованный к применению у пациентов с СРК согласно Римским критериям IV пересмотра, а также клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России. Согласно имеющимся данным, мебеверин зарекомендовал себя как эффективный и безопасный спазмолитик, применяемый для лечения пациентов с СРК. В статье представлен клинический случай, демонстрирующий опыт эффективного применения препарата Мебеспалин ретард®. Пациентке с установленным диагнозом СРК с преобладанием запоров был рекомендован прием спазмолитика, а также модификация образа жизни – добавление продуктов, богатых клетчаткой, достаточный питьевой режим и увеличение физической активности. Уже через неделю после начала лечения пациентка отметила улучшение состояния: абдоминальные боли не беспокоили, стул нормализовался.

Ключевые слова: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, абдоминальный болевой синдром, патогенез, лечение, мебеверин

Для цитирования: Халаиджева К.Н., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Сереброва С.Ю. Место спазмолитических препаратов в современной терапии синдрома раздраженного кишечника. *Медицинский совет*. 2023;17(8):189–195. <https://doi.org/10.21518/ms2023-127>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome

Kseniya N. Khalaidzheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-5484-0537>, Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

Vladimir N. Drozdov¹, <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>, vndrozdv@yandex.ru

Evgenia V. Shikh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>, chih@mail.ru

Svetlana Yu. Serebrova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-7163-7119>, svetasurebrova@mail.ru

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov 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

Abstract

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional disease of the gastrointestinal tract, affecting a large number of adults worldwide, and leads to a significant decrease in the quality of life. IBS places a heavy burden on patients, most of whom are able-bodied population, as well as doctors and the healthcare system. The pathogenesis of this disease is multifactorial and includes the brain-intestine axis, disorders of the immune function of the mucous membrane, visceral hypersensitivity, changes in the motility of the gastrointestinal tract, changes in the microbial composition of the intestine. Based on the fact that changes in intestinal motility and visceral hypersensitivity are among the key factors in the pathogenesis of the disease,

the use of antispasmodic drugs as part of complex therapy is justified. Mebeverin is a myotropic antispasmodic drug recommended for use in patients with IBS according to Rome IV Criteria, as well as clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia. According to available data, mebeverin has proven to be an effective and safe antispasmodic used to treat patients with IBS. The article presents a clinical case demonstrating the experience of effective use of the drug Mebespalin®. A patient with a diagnosis of IBS with a predominance of constipation is recommended to take an antispasmodic, as well as lifestyle modification – the addition of fiber-rich foods, sufficient drinking regime and increased physical activity. A week after the start of treatment, the patient noted an improvement in her condition – abdominal pain did not bother, the stool normalized.

Keywords: functional disorders of the gastrointestinal tract, abdominal pain syndrome, pathogenesis, treatment, mebeverin

For citation: Khalaidzheva K.N., Drozdov V.N., Shikh E.V., Serebrova S.Yu. The place of antispasmodic drugs in modern therapy of irritable bowel syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):189–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-127>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которое, согласно современным диагностическим критериям, основанным на симптомах (Римские критерии IV пересмотра), характеризуется рецидивирующей болью в животе, связанной с изменением формы или частоты стула (запор, диарея или их сочетание), а также вздутием живота, возникающим в течение не менее 6 мес., и присутствием симптомов в течение последних 3 мес.

Существует 3 основных подтипа СРК:

- 1) СРК с преобладанием запоров (СРК-З) – более 25% стула, согласно Бристольской шкале, относятся к I или II типу и менее 25% дефекации – к VI или VII.
- 2) СРК с преобладанием диареи (СРК-Д): более 25% стула, согласно Бристольской шкале, относятся к VI или VII типу и менее 25% дефекаций – к I или II.
- 3) СРК со смешанным характером стула (СРК-С): более 25% дефекаций – I или II типа и более 25% дефекации – VI или VII типа по Бристольской шкале.
- 4) неклассифицированный СРК (СРК-Н): пациенты, соответствующие диагностическим критериям СРК, но изменения в дефекации которых невозможно точно отнести к вышеуказанным подтипам [1].

СРК негативно влияет на качество жизни (КЖ) и связан со значительными затратами для пациентов, системы здравоохранения и общества. С. Canavan et al. сообщают, что ежегодные общие прямые затраты здравоохранения на одного пациента составляют: в США – 742–7547 долларов США, в Великобритании – 90–316 фунтов стерлингов, во Франции – 567–862 евро, в Канаде – 259 долларов США, в Германии – 791 евро, в Норвегии – 2098 норвежских крон (262 евро) и в Иране – 92 доллара [2]. СРК – распространенное заболевание, которым страдают в среднем 11,2%, оно также чаще затрагивает людей моложе 50 лет, составляющих трудоспособную часть населения [3]. Затраты для промышленности на международном уровне из-за невыходов сотрудников на работу, связанных с СРК, оцениваются от 400 до 900 фунтов стерлингов на пациента в год [2].

При попытке определения влияния подтипа СРК на СРК-специфический опросник КЖ и его субшкалы выяснилось, что пациенты с СРК-Д и СРК-С имеют более низкое КЖ, чем пациенты с СРК-З [4]. СРК связан с высоким уровнем тревожных и депрессивных расстройств. G. Fond et al. в 2014 г. провели систематический обзор и метаанализ, включающий 885 пациентов, и пришли к выводу, что пациенты с СРК имели достоверно более высокие уровни тревоги и депрессии в сравнении с контрольной группой [5]. СРК также может оказывать серьезное влияние на отношения между пациентом и врачом, так как неэффективный контроль симптомов может снизить доверие к врачам и побудить пациента искать дополнительные мнения [6].

Патогенез данного заболевания является многофакторным и до конца не изучен. Важную роль в его развитии отводят двунаправленному нарушению связи между кишечником и мозгом. Кроме того, описаны нарушения со стороны иммунной функции слизистой оболочки, висцеральная гиперчувствительность (ВГ), изменения моторики ЖКТ, изменения микробного состава кишечника [7].

Как показано в нескольких исследованиях, у пациентов с СРК наблюдается нарушенный состав микробиоты, однако данная тема требует дальнейшего изучения для выявления общих закономерностей. Описано увеличение количества Firmicutes в основном за счет кластера Clostridium XIVa и Ruminococcaceae, а также снижение относительной численности Bacteroidetes, особенно Bifidobacteria у пациентов с СРК [8, 9]. В систематическом обзоре 2019 г., куда были включены 24 исследования, авторы пришли к выводу, что у пациентов с СРК повышен уровень бактерий семейств Enterobacteriaceae, Lactobacillaceae и Bacteroidales, тогда как Bifidobacterium, Faecalibacterium и Clostridiales был снижен по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [10]. Однако L.W. Hugerth et al. сообщают об отсутствии отчетливых признаков микробиоты СРК в случайной шведской популяции с участием 3556 людей. Отмечено, что расхождение между выборками было выше при СРК по сравнению с контрольной группой из той же выборки населения, но явного биомаркера СРК выявлено не было [11].

Неоднородность состава микробиоты у здоровых людей затрудняет идентификацию четкого микробного состава у пациентов с СРК. На состав микробиоты кишечника влияет множество факторов, таких как географическое положение, этническая принадлежность, выбор диеты, использование лекарств и патогены [12]. Все они затрудняют формулирование понятия о здоровой микробиоте. Тем не менее некоторые особенности считаются важными характеристиками: например, высокий уровень разнообразия, благоприятное количество бактерий, продуцирующих бутират, а также способность противостоять нарушениям, способствующим изменению состава, и свойство возвращаться к исходному составу после этого нарушения [12, 13]. И наоборот, при заболеваниях состав микробиоты часто связан со снижением микробного разнообразия и потерей типичного баланса между хозяином и микроорганизмами [13].

Имеются данные, что не только хозяин может общаться с микробиотой с помощью нейроактивных молекул, но и бактерии способны нарушать работу кишечника и мозга, высвобождая биологически активные молекулы через различные пути (гуморальные, эндокринные, иммунные, нейрональные). Микробы могут продуцировать различные нейроактивные молекулы: глутамат, норадреналин, дофамин, серотонин (5-НТ), γ -аминомасляную кислоту. Например, известно, что глутамат является возбуждающим нейротрансмиттером в центральной и периферической нервной системе, включая энтеральную, а изменение глутаматергической нейротрансмиссии оказывает влияние на ВГ и моторику кишечника и может являться потенциальной терапевтической мишенью в лечении СРК [14].

M. Luo et al. сообщают о повышенном содержании 5-НТ в крови пациентов с СРК [15]. A. C. Cremon et al. в своем исследовании отмечают, что у пациентов с СРК спонтанное высвобождение 5-НТ имело более высокий уровень вне зависимости от типа стула и было связано с количеством тучных клеток, а также выраженностью болей в животе, что может говорить о связи между повышенным высвобождением 5-НТ и развитием болей в животе при СРК [16]. Имеются данные о снижении уровня γ -аминомасляной кислоты у пациентов с СРК-Д [17].

ВГ – изменение восприятия внутренних органов в ответ на физиологические раздражители, например, на растяжение или сокращение, что можно описать как снижение порогового восприятия раздражителей, генерируемых ЖКТ. Обычно ВГ характеризуется аллодинией – повышением ноцицептивных восприятий в ответ на нормальные раздражители и гипералгезией – усилением болевых ощущений в ответ на воздействие раздражителей, вызывающих боль [18]. Повышение ВГ способствует развитию спазма гладкой мускулатуры или растяжению просвета кишечника, которые и формируют симптомы данного заболевания [19].

Учитывая тот факт, что изменение перистальтики кишечника и ВГ является одним из ключевых факторов в патогенезе заболевания, применение спазмолитиков

в составе комплексной терапии является патогенетически оправданным [20].

Положительный эффект в уменьшении болей в животе (58% пациентов, получавших спазмолитики, в сравнении с 46% пациентов, получавших плацебо) подтвержден в метаанализе, включавшем 22 исследования с участием 2333 пациентов [21].

ГРУППЫ СПАЗМОЛИТИКОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В России с целью купирования болевого синдрома, обусловленного спазмом гладкой мускулатуры, обычно используют такие вещества, как гиосцина бутилбромид, пинаверия бромид, тримебутин, мебеверин [22].

Гиосцина бутилбромид – М-холиноблокатор, оказывающий с помощью ганглиоблокирующей и анти-мускариновой активности местное спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру внутренних органов. T. Poynard et al. в метаанализе описали эффективность и превосходство гиосцина бутилбромида над плацебо в лечении пациентов с СРК [23].

Пинаверия бромид – спазмолитическое средство с миотропным и М-холиноблокирующим действием. Пинаверия бромид расслабляет структуры ЖКТ за счет специфического ингибирования притока Ca^{2+} через потенциалзависимые каналы, находящиеся на поверхностных мембранах гладкомышечных клеток. Являясь производным четвертичного аммония, обладает низкой абсорбцией, что позволяет после перорального приема оставаться в ЖКТ и действовать избирательно без развития неблагоприятных системных побочных эффектов [24]. Эффективность пинаверия бромида была оценена в клиническом испытании с участием 1677 пациентов с СРК, получавших данный спазмолитик в сочетании с симетиком. В результате было отмечено улучшение частоты и консистенции стула у пациентов с СРК-З, СРК-Д и СРК-С, а также уменьшение болей и вздутия живота [25].

Тримебутин – спазмолитик, оказывающий влияние на периферические σ -, μ - и κ -опиоидные рецепторы, в том числе находящиеся непосредственно на гладкой мускулатуре на всем протяжении ЖКТ, а также оказывающий регулирующее действие на моторику ЖКТ без влияния на центральную нервную систему [26]. Тримебутин также подтвердил свою эффективность в лечении пациентов с СРК без развития каких-либо значительных побочных эффектов [27].

Широко известным и хорошо изученным представителем данной группы препаратов является мебеверин (Мебеспалин®) – бета-фенилэтиламинное производное резерпина, которое специфически воздействует на гладкомышечные клетки без побочных эффектов, характерных для атропина. Мебеверин оказывает блокирующее действие на натриевые каналы, препятствует накоплению внутриклеточного кальция, а также выходу кальция из клетки [28, 29].

После приема внутрь мебеверин не обнаруживается в плазме, так как подвергается пресистемному гидролизу

в печени с образованием 3,4-диметоксибензойной (вератровой) кислоты и мебеверинового спирта. После однократного приема в течение 24 ч полностью выводится в виде метаболитов преимущественно с мочой. В небольших количествах может определяться в желчи.

Мебеспалин ретард® в дозе 200 мг благодаря своей оболочке обеспечивает длительное равномерное высвобождение, что позволяет использовать схему дозирования 2 раза в сутки, тем самым повышая приверженность пациентов к лечению.

Описанная в составе оболочки препарата гидроксипропилметилцеллюлоза является наиболее часто и успешно используемым гидрофильным материалом для пролонгированной доставки лекарств. Она не токсична, не зависит от pH среды, а также сильно набухает в воде. Все эти характеристики позволяют достичь замедленного высвобождения лекарственного средства [30, 31].

Несмотря на то что Мебеспалин® имеет показания для лечения боли, спазмов, дисфункции и дискомфорта в области кишечника, связанных с СРК, а также симптоматического лечения спазма органов ЖКТ (в том числе обусловленного органическими заболеваниями), а в составе оболочки также содержится макрогол 4000, применяемый в качестве слабительного [32], что позволяет сделать вывод о дополнительных преимуществах Мебеспалина при назначении при СРК с преобладанием запоров.

В клиническом исследовании с участием 12 пациентов с СРК (6 – с СРК-З, 6 – с СРК-Д) и 6 здоровых добровольцев (группа контроля) изучалось влияние на моторику тонкой кишки. В ходе исследования людям проводилась непрерывная 48-часовая амбулаторная регистрация моторной активности тонкой кишки и один низкокалорийный (400 ккал) и один высококалорийный (800 ккал) стандартный прием пищи, который выдавался каждые последующие 24 ч. Испытуемые получали вслепую таблетки плацебо в течение первых 24 ч, затем мебеверин 135 мг в течение вторых 24 ч. Исследователи пришли к выводу, что мебеверин в начальный период дозирования оказывал нормализующее действие на тонкую кишку при СРК, а также обладал прокинетической активностью, усиливая сократительную активность, а также вызывал спазмолитический эффект [33].

Уже в 1995 г. была описана эффективность данного спазмолитика у 60 пациентов с СРК, принимающих в течение 6 нед. мебеверин в чистом виде 135 мг, две капсулы три раза в день, или мебеверин пролонгированного действия 200 мг, две таблетки два раза в день: значительное улучшение наблюдалось через 6 нед. лечения как простой формой мебеверина, так и замедленного высвобождения. Количество побочных эффектов было минимальным [34].

C.L. Lu et al. в 2000 г. сравнивали эффективность пинаверия бромид (селективный блокатор кальциевых каналов) и мебеверина. В исследовании принял участие 91 пациент с СРК-Д. В результате сделан вывод об отсутствии различий по общему улучшению самочувствия,

улучшению частоты ежедневных дефекаций и консистенции стула в обеих группах, при этом также не наблюдалось значительных побочных эффектов [35].

Проводились клинические испытания, сравнивающие эффекты антагониста рецептора 5-HT₃ рамосетрона и мебеверина у 343 пациентов мужского пола с СРК-Д. Лечение проводилось в течение 4 нед. рамосетроном 5 мкг один раз в день или мебеверином 135 мг три раза в день. В результате оба препарата являлись одинаково эффективными в уменьшении боли, дискомфорта в животе и императивных позывов, а также в улучшении оценки формы и частоты стула при сравнении с исходным уровнем [36].

X. Hou et al. в 2014 г. провели проспективное обсервационное когортное исследование пациентов с СРК, диагностированным при помощи Римских критериев III пересмотра с участием 607 пациентов из четырех стран (Польша, Египет, Мексики и Китая), целью которого являлась оценка КЖ после 4 и 8 нед. лечения гидрохлоридом мебеверина или бромидом пинаверия. В результате ученые сообщают об улучшении КЖ, а также экономических показателей здоровья пациентов. За весь период лечения сократилось количество как проведенных в стационаре, так и пропущенных из-за болезни рабочих дней [37].

Учитывая многофакторный механизм развития данного заболевания, T. Kennedy et al. предложили в качестве дополнения к лечению мебеверином использование когнитивно-поведенческой терапии. В свое рандомизированное исследование авторы включили 149 пациентов с СРК средней или тяжелой степени, резистентных к лечению мебеверином, и пришли к выводу, что когнитивно-поведенческая терапия имела значительное первоначальное улучшение в отношении тяжести симптомов по сравнению с монотерапией мебеверином, при этом польза сохранялась через 3 и 6 мес. после лечения [38].

Эффективность мебеверина при СРК описана в недавнем (2022) систематическом обзоре, включавшем 22 исследования, в том числе 19 рандомизированных. Авторы статьи проводили поиск информации с января 1965 по январь 2021 г. Помимо спазмолитического действия, некоторые исследования продемонстрировали уменьшение вздутия живота, а также частоты и консистенции стула. Также в очередной раз подчеркнут тот факт, что мебеверин обладает хорошим профилем безопасности. Нежелательные явления встречались редко, и авторы в основном связывают их с симптомами СРК [39].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

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

Пациентка М., 38 лет, обратилась с жалобами на схваткообразные боли в животе, вздутие живота, которые

беспокоят в течение последних 6 мес., возникают 2–3 раза в неделю; задержку стула более 3 дней. Стул обычно самостоятельный, I–II тип по Бристольской шкале, в отдельных случаях пациентка 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, в виде плотного тяжа.

При обследовании: клинический анализ крови: гемоглобин 139 г/л, лейкоциты $5,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 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, С-реактивный белок 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 пациентке выставлен диагноз СРК-3.

Назначено лечение:

1) регулярное питание: модификация диеты с увеличением продуктов, богатых клетчаткой, и объема потребляемой жидкости до 1,5–2 л в сутки;

2) увеличение физической активности, лечебная физкультура;

3) мебеверин (Мебеспалин ретард®) 200 мг таблетки пролонгированного действия 2 раза в день за 20–30 мин перед едой.

Прием гастроэнтеролога через 1 нед. терапии: пациентка отмечает улучшение состояния, боли за прошедшую неделю не беспокоили, стул один раз в 2 дня III типа по Бристольской шкале.

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

Заключение по данному клиническому случаю: продемонстрирован положительный опыт применения Мебеспалина ретард® при лечении СРК, сопровождающегося спастическим компонентом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую распространенность, эффективное лечение СРК все еще является трудной задачей. Мебеверин (Мебеспалин®) является спазмолитиком миотропного действия и оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, при этом не влияя на нормальную перистальтику кишечника. Также следует обратить внимание на высокий профиль безопасности данного препарата. Согласно последним данным в изучении патогенеза СРК, применение Мебеспалина® в схемах лечения пациентов является патогенетически обоснованным.

Поступила / Received 20.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 07.04.2023
Принята в печать / Accepted 12.04.2023

Список литературы / References

- Lacy B.E., Mearin F., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M. Spiller R. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–1407.E5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>.
- Canavan C., West J., Card T. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(9):1023–1034. <https://doi.org/10.1111/apt.12938>.
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(7):712–721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>.
- Singh P., Staller K., Barshop K., Dai E., Newman J., Yoon S. et al. Patients with irritable bowel syndrome-diarrhea have lower disease-specific quality of life than irritable bowel syndrome-constipation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):8103–8109. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i26.8103>.
- Fond G., Loundou A., Hamdani N., Boukouaci W., Dargel A., Oliveira J. et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264(8):651–660. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>.
- Casiday R.E., Hungin A.P., Cornford C.S., de Wit N.J., Blell M.T. GPs' explanatory models for irritable bowel syndrome: a mismatch with patient models? *Fam Pract*. 2009;26(1):34–39. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmn088>.
- Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.E2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
- Simrén M., Barbara G., Flint H.J., Spiegel B.M., Spiller R.C., Vanner S. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut*. 2013;62(1):159–176. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302167>.
- Rajilić-Stojanović M., Jonkers D.M., Salonen A., Hanevik K., Raes J., Jalanka J. et al. Intestinal microbiota and diet in IBS: causes, consequences, or epiphenomena? *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):278–287. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.427>.
- 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>.
- Hugerth L.W., Andreasson A., Talley N.J., Forsberg A.M., Kjellström L., Schmidt P.T. et al. No distinct microbiome signature of irritable bowel syndrome found in a Swedish random population. *Gut*. 2020;69(6):1076–1084. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318717>.
- Adak A., Khan M.R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473–493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>.
- Sommer F., Anderson J.M., Bharti R., Raes J., Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(10):630–638. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.58>.
- Baj A., Moro E., Bistoletti M., Orlandi V., Crema F., Giaroni C. Glutamatergic Signaling Along The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1482. <https://doi.org/10.3390/ijms20061482>.
- Luo M., Zhuang X., Tian Z., Xiong L. Alterations in short-chain fatty acids and serotonin in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):14. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01577-5>.
- Cremon C., Carini G., Wang B., Vasina V., Cogliandro R.F., De Giorgio R. et al. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(7):1290–1298. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.86>.
- Aggarwal S., Ahuja V., Paul J. Dysregulation of GABAergic Signaling Contributes in the Pathogenesis of Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(3):422–430. <https://doi.org/10.5056/jnm17100>.

18. Farzaei M.H., Bahramsoltani R., Abdollahi M., Rahimi R. The Role of Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome: Pharmacological Targets and Novel Treatments. *J Neurogastroenterol Motil.* 2016;22(4):558–574. <https://doi.org/10.5056/jnm16001>.
19. Gros M., Gros B., Mesonero J.E., Latorre E. Neurotransmitter Dysfunction in Irritable Bowel Syndrome: Emerging Approaches for Management. *J Clin Med.* 2021;10(15):3429. <https://doi.org/10.3390/jcm10153429>.
20. 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i20.6031>.
21. Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(8):CD003460. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003460.pub3>.
22. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):74–95. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
23. Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A. et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome: clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):74–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>.
24. Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(3):355–261. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x>.
25. Christen M.M.O., Tassignon J.P. Pinaverium bromide: A calcium channel blocker acting selectively on the gastrointestinal tract. *Drug Dev Res.* 1989;(18):101–112. <https://doi.org/10.1002/ddr.430180202>.
26. López-Alvarenga J.C., Sobrino-Cossio S., Remes-Troche J.M., Chiu-Ugalde J., Vargas-Romero J.A., Schmulson M. Polar vectors as a method for evaluating the effectiveness of irritable bowel syndrome treatments: an analysis with pinaverium bromide 100mg plus simethicone 300mg po bid. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013;78(1):21–27. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.10.003>.
27. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019;65(3):229–238. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.19.02567-4>.
28. Martínez-Vázquez M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A., Gutiérrez-Udave R., Maldonado-Garza H.J., Bosques-Padilla F.J. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(2):82–90. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.04.002>.
29. Den Hertog A., Van den Akker J. Modification of alpha 1-receptor-operated channels by mebeverine in smooth muscle cells of guinea-pig taenia caeci. *Eur J Pharmacol.* 1987;138(3):367–374. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(87\)90475-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(87)90475-4).
30. Greenslade F.C., Scott C.K., Newquist K.L., Krider K.M., Chasin M. Heterogeneity of biochemical actions among vasodilators. *J Pharm Sci.* 1982;71(1):94–100. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710123>.
31. Rosenzweig O., Lavy E., Gati I., Kohen R., Friedman M. Development and in vitro characterization of floating sustained-release drug delivery systems of polyphenols. *Drug Deliv.* 2013;20(3-4):180–189. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.801532>.
32. El Nabarawi M.A., Teaima M.H., Abd El-Monem R.A., El Nabarawy N.A., Gaber D.A. Formulation, release characteristics, and bioavailability study of gastroretentive floating matrix tablet and floating raft system of Mebeverine HCl. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1081–1093. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S131936>.
33. Chassagne P., Ducrotte P., Garnier P., Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429–439. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0762-6>.
34. 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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1996.61203000.x>.
35. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M.A., Rosillon D., Hendrickx B., Ceuppens M. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther.* 1995;20(5):277–282. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.1995.tb00663.x>.
36. 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. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02230.x>.
37. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01771.x>.
38. Hou X., Chen S., Zhang Y., Sha W., Yu X., Elsayah H. et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride or pinaverium bromide: results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China. *Clin Drug Investig.* 2014;34(11):783–793. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0233-y>.
39. Kennedy T., Jones R., Darnley S., Seed P., Wessely S., Chalder T. Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *BMJ.* 2005;331(7514):435. <https://doi.org/10.1136/bmj.38545.505764.06>.
40. Daniluk J., Malecka-Wojcieszko E., Skrzydło-Radomska B., Rydzewska G. The Efficacy of Mebeverine in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome-A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(4):1044. <https://doi.org/10.3390/jcm11041044>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Н. Дроздов
 Концепция и дизайн исследования – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва
 Написание текста – К.Н. Халаиджева, В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва
 Сбор и обработка материала – К.Н. Халаиджева
 Обзор литературы – К.Н. Халаиджева
 Перевод на английский язык – К.Н. Халаиджева
 Анализ материала – Е.В. Ших
 Статистическая обработка – В.Н. Дроздов, С.Ю. Сереброва, К.Н. Халаиджева
 Редактирование – С.Ю. Сереброва, Е.В. Ших
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.В. Ших, С.Ю. Сереброва

Contribution of authors:

Concept of the article – Vladimir N. Drozdov
 Study concept and design – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova
 Text development – Kseniya N. Khalaidzheva, Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova
 Collection and processing of material – Kseniya N. Khalaidzheva
 Literature review – Kseniya N. Khalaidzheva
 Translation into English – Kseniya N. Khalaidzheva
 Material analysis – Evgenia V. Shikh
 Statistical processing – Vladimir N. Drozdov, Svetlana Yu. Serebrova, Kseniya N. Khalaidzheva
 Editing – Svetlana Yu. Serebrova, Evgenia V. Shikh
 Approval of the final version of the article – Evgenia V. Shikh, Svetlana Yu. Serebrova

Информация об авторах:

Халаиджева Ксения Николаевна, 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; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

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; vndrozдов@yandex.ru

Ших Евгения 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

Сереброва Светлана Юрьевна, д.м.н., ведущий 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; svetasurebrova@mail.ru

Information about the authors:

Kseniya N. Khalaidzheva, Postgraduate Student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Kseniyakhalaidzheva@mail.ru

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

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 (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetasurebrova@mail.ru