

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

Киреев И.В., Жаботинская Н.В., Рябова О.А.,
Бакуменко М.Г., Книженко И.Б.,
Кубата С.Г., Резникова Н.Н., Шевченко Н.А.
Национальный фармацевтический университет
Харьковская городская студенческая больница

Термин «раздраженный кишечник» появился в литературе в 30-х годах прошлого века [6], но в Украине его начали использовать лишь в последнее время. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это расстройство моторной и секреторной функции кишечника без структурных изменений органа в результате взаимодействия психосоциальных факторов и физиологии пищеварительного канала через ось «мозг-кишечник» [1, 4]. СРК относится к функциональным заболеваниям кишечника и является диагнозом исключения, который может быть поставлен после тщательного обследования больного, позволяющего исключить наличие у пациента органических заболеваний ЖКТ [26]. СРК, с одной стороны, является патологией, которую большинство врачей общей практики считают несерьезной, а с другой – существенно нарушают качество жизни больного.

Около 15-20% населения земного шара страдает СРК [8]. Оценить истинную распространённость данного заболевания сложно, так как СРК может быть отнесен к так называемым болезням-айсбергам [7]. Больные, обращающиеся за медицинской помощью («пациенты»), образуют верхнюю часть айсберга и составляют до 30 % от всех лиц, страдающих СРК. «Не пациенты» – это остальные больные, которые по различным причинам предпочитают лечиться самостоятельно. Помимо этого выделяют третью группу «суперпациенты» или «неудовлетворительные больные», которые прошли массу (частью ненужных) обследований и резистентны к назначаемым лекарственным средствам. Врачи общей практики занимаются больными с СРК, которые хорошо отвечают на проводимую терапию (около 12%), а «суперпациенты», как правило, попадают к гастроэнтерологам [2]. Статистических данных о распространённости этого функционального заболевания кишечника в Украине на сегодня нет, однако высокая заболеваемость не вызывает сомнений. У женщин СРК развивается в 3 раза чаще, чем у мужчин. Наиболее часто СРК диагностируют у лиц молодого, трудоспособного возраста: 13,5% у лиц в возрасте 15-34 лет, 13% – 35-44 лет и 9% – 45 лет и старше. Прогноз заболевания благоприятный, т. к. течение СРК хроническое, рецидивирующее, но не прогрессирующее [8].

Основными причинами развития СРК являются: психоэмоциональный стресс, перенесенные кишечные инфекции, генетическая предрасположенность, нерегулярный приём пищи. В развитии СРК принимают участие два основных патогенетических механизма: висцеральная гиперчувствительность и нарушение моторики кишечника [10]. В результате повышения внутрикишечного давления происходит раздражение блуждающего нерва и спинномозговых нервов.

Далее болевые импульсы передаются в головной мозг и происходит холинергическая стимуляция системы «головной мозг-кишка», что изменяет как моторную, так и секреторную активность кишечника, вызывая запор или диарею [3, 24]. При наличии генетической предрасположенности у личности складывается психологический тип, у которого при низком уровне резистентности к стрессовым воздействиям и слабой социальной поддержке происходит сбой в регуляции функций желудочно-кишечного тракта и формируется СРК. Важную роль играет нарушение баланса биологически активных веществ, участвующих в регуляции функции кишечника, в частности нарушение синтеза или обратного захвата серотонина может быть ответственным за возникновение СРК [13, 15].

Согласно Римским критериям III 2006 года [18, 11] диагноз СРК устанавливают при наличии рецидивирующей абдоминальной боли или ощущения дискомфорта в области живота в течение 3 дней каждого месяца за последние 3 месяца в сочетании с двумя или более из следующих признаков: улучшение состояния после дефекации; начало связано с изменением частоты стула; начало связано с изменением формы кала. Кроме того, Римские критерии III [18, 11] акцентируют внимание специалистов на основных клинических симптомах СРК: частота дефекации менее 3 раз в неделю или более 3 раз в день, шероховатый/твердый или мягкий/водянистый стул, натуживание во время дефекации, императивные позывы к дефекации (невозможность задержать опорожнение кишки), ощущение неполного опорожнения кишки, выделение слизи во время дефекации, чувство переполнения, вздутия или переливания в животе. Симптомами, исключающими диагноз СРК на основании Римских критериев III 2006 года [18, 11], являются немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, лихорадка, ректальные кровотечения, безболезненные поносы, стеаторея, непереносимость лактозы, фруктозы и глютена, изменение лабораторных показателей.

Выделяют следующие формы СРК: СРК с запором; СРК с диареей; СРК смешанный (с болью и метеоризмом) и неспецифичный СРК, при котором изменения консистенции кала неспецифичные и недостаточные для того, чтобы классифицировать их как другие варианты.

В лечении пациентов с СРК можно выделить три основных направления [27]. Первое – это общие мероприятия, включающие в себя разъяснительную работу с больными, «снятие напряжения», диетические рекомендации и ведение пищевого дневника. Второе направление больных с СРК – применение психотропных средств и психотерапевтических методов. Третье направление – это фармакотерапия, которая строится с учетом наличия у пациента того или иного клинического варианта заболевания [28]. К общим мероприятиям относятся диетические рекомендации, образование больных и снятие у них напряжения, ведение дневника. Диетические рекомендации для больных с преобладанием диареи предполагают ограничение содержания в пищевом рационе продуктов, богатых грубоволокнистой клетчаткой (в частности, сырых овощей и фруктов), исключение кофе и алкогольных напитков, стимулирующих пери-

стальтику кишечника. При доминировании в клинической картине запоров наоборот важно обогащение рациона питания пищевыми волокнами: хлеб из муки грубого помола, пшеничные отруби, овощи, фрукты [18, 11]. Самое серьезное внимание следует уделять образованию больных. Больному необходимо объяснить на доступном ему уровне механизмы возникновения кишечных расстройств. «Снятие напряжения» лучше всего достигается с помощью «позитивного диагноза», т.е. подробной демонстрации больному всех данных проведенного обследования с акцентом на нормальные заключения. Определенную пользу может принести ведение больными дневника, в котором они фиксируют время появления клинических симптомов и возможную, по их мнению, причину возникновения кишечных расстройств. Такой дневник помогает, с одной стороны, лучше понять факторы, способствующие развитию тех или иных нарушений, а, с другой стороны, дисциплинирует больных и убеждает в необходимости более ответственно относиться к своему заболеванию. Поскольку СРК отражает расстройство регуляции между ЦНС и автономной энтеральной нервной системой важным направлением лечения больных с СРК является применение психотерапевтических методов. Применяют все виды психотерапии, включая гипноз, «абдоминальный» вариант аутогенной тренировки, различные методы поведенческой психотерапии [7, 3].

Применение психотропных средств является важнейшим направлением фармакотерапии СРК. Проведенный различными авторами метаанализ контролируемых исследований подтвердил достоверно более высокую эффективность (доказательность класса IB) трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в отношении уменьшения выраженности болей в животе и диареи по сравнению с плацебо [14]. Благоприятное действие этих препаратов объясняется, с одной стороны, снижением уровня депрессии и тревожности, а с другой – способностью антидепрессантов непосредственно уменьшать проявления кишечных симптомов за счет влияния на ось «головной мозг – кишечник», и тем самым уменьшать выраженность кишечных симптомов [21, 22]. Трициклические антидепрессанты больше показаны больным с преобладанием диареи [14]. Среди них применяют amitриптилин в небольших дозах (10–50 мг/сут.), дезипрамин (норпрамин) по 50-100 мг/сут и нортриптилин (памелор, авентил) 75-100 мг/сут в 3-4 приема. При СРК антидепрессанты употребляются в меньших дозах, чем при депрессии. Однако препараты этой группы характеризуются большим количеством побочных эффектов, выраженность и число которых нарастают по мере увеличения дозы: сухость во рту, запор, задержка мочеиспускания, учащенное сердцебиение, выраженная слабость и сонливость и др., что ограничивает их использование при СРК. Группа селективных ингибиторов обратного захвата серотонина больше показана больным с преобладанием запоров и рецидивирующим течением СРК, поскольку активация первого подтипа серотониновых рецепторов приводит к инициации перистальтики и секреции. Применяются флюоксетин (прозак) 20 мг ежедневно утром, минимальный курс составляет 3-4 недели, сертралин (золлофт) внутрь, 25–50 мг 1 раз в сутки утром или вечером, пароксетин (паксил) внутрь, утром – 10-20 мг/сут. У пожилых, истощенных больных, а также при

нарушении функции почек и печени начальная доза – 10 мг/сут, максимальная – 40 мг/сут. При беременности назначение допустимо только в случае крайней необходимости. Эффективность их несколько выше, чем трициклических антидепрессантов, а число побочных эффектов значительно меньше. В последние годы в лечении СРК с большим успехом применяется группа анксиолитических препаратов. Эффективен анксиолитик небензодиазепинового ряда – этифоксина гидрохлорид (стрезам). Стрезам может использоваться как дневной транквилизатор. Он характеризуется высоким уровнем безопасности с минимальным риском развития незначительных побочных эффектов (головокружение, кожные аллергические реакции). Доза и длительность лечения зависят от тяжести заболевания. Взрослым препарат обычно назначают по 1 капсуле 2–3 раза в сутки. Рекомендуемый курс лечения составляет от 2 недель до 3 месяцев. [5]. Иногда людям с краткосрочными приступами беспокойства, которые ухудшают симптомы СРК, рекомендуются анксиолитики бензодиазепинового ряда, которые помогут снизить беспокойство, однако эти препараты нужно принимать только под наблюдением врача, так как они вызывают привыкание. Применяются следующие препараты: диазепам (валиум) назначают внутрь по 2,5–10 мг 2–4 раза в сутки, лоразепам (ативан) внутрь, по 1 мг 2–3 раза в сутки и клоназепам (клонопин) назначают в дозе 1,5 мг в сутки, разделенной на 3 приема. Постепенно дозу повышают на 0,5–1 мг каждый 3-й день до получения оптимального эффекта.

Третьим, важнейшим направлением лечения СРК является фармакотерапия, основными задачами которой являются: устранение болевого синдрома; коррекция СРК с преобладанием диареи; коррекция СРК с преобладанием запора. Фармакотерапия больных с СРК должна быть индивидуальной, гибкой и с обязательным учетом психосоматического статуса. Такой подход позволит уменьшить клинические проявления заболевания и повысить качество жизни больных.

Основной группой препаратов, которые применяются для купирования болей у пациентов с СРК, служат спазмолитики, эффективность которых по результатам метаанализа двойных слепых рандомизированных исследований при лечении больных с СРК составляет 53–61% [25]. Среди спазмолитиков применяются антихолинергические препараты и миотропные спазмолитики. Среди антихолинергических препаратов используются препараты красавки: платифиллин внутрь, по 3–5 мг 2–3 раза в сутки; в свечах – по 0,01 г 2 раза в сутки, бутилскопаламин (спазмобрю) назначают по 10 мг до 5 раз в сутки, гиосциамин (бускопан) внутрь по 1–2 таблетки трижды в день. Свечи применяются ректально по 1–2 штуке трижды в день. Однако при использовании препаратов данной группы развивается широкий спектр побочных эффектов, включая сухость во рту, затруднение мочеиспускания, нарушение зрения, что очень ограничивает их применение. Препаратом выбора в этой группе является бутилскопаламин (спазмобрю). Для спазмобрю характерно быстрое наступление спазмолитического действия (через 20–30 минут после приема внутрь) и длительное сохранение эффекта (на протяжении 2–6 часов). Существенным преимуществом спазмобрю является его низкая биодоступность (10 %) – лишь небольшое количество препарата попадает в системный кровоток.

К синтетическим антихолинергическим препаратам, применяемых для лечения СРК, относят: отилония бромид (спазмомен) 2-3р/сут по 1 табл., дозу можно увеличить до 4 раз в день, дицикламин (бентил) вводят в/м однократно по 2 мл (дозу можно повторить через 4-6ч). Эти препараты обладают высокой спазмолитической активностью, но, все же, системные проявления антихолинергического действия сохраняются при применении и этих лекарственных препаратов. Важное место среди спазмолитиков отводится пинаверию бромиду (дицител), который обладает свойствами слабого М-холинолитика и селективного блокатора кальциевых каналов, расположенных на внешних мембранах гладкомышечных клеток пищеварительного тракта [29]. Применяется во время приема пищи по 0,05 г 3 раза в сутки. Очень популярен в Европе другой синтетический антихолинергический препарат со свойствами селективного блокатора натриевых каналов мебеверин (дуспаталин) [16]. Он препятствует попаданию в клетку ионов натрия, вследствие чего невозможным становится последующее поступление туда ионов кальция. Мебеверин является препаратом, обладающим высокой спазмолитической активностью и одновременно не вызывающим мышечную гипотонию. Назначается мебеверин по 200 мг (1 капсула) 2 раза в день. Опубликованные результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о высокой эффективности мебеверина в лечении больных с СРК, составляющей 81–83 % и значительно превышающей показатели использования плацебо. К этой же группе относится дицикловерин, применяемый взрослым в начальной дозе 80 мг/сут в 4 приема, затем дозу повышают до 160 мг/сут. Также для купирования болевого синдрома используются миотропные спазмолитики. Они относятся к наиболее часто назначаемым препаратам, эффективность и безопасность которых доказана в многочисленных исследованиях. К числу спазмолитиков миотропного ряда относятся папаверин, дротаверин. Папаверин применяется внутрь, по 40-60 мг 3-4 раза в сутки, высшая разовая доза – 200 мг, суточная – 600 мг. Дротаверин используется в суточной дозе – 120-240 мг в 2-3 приема.

При преобладании в клинической картине СРК диареи для фармакотерапии возможно применение препаратов следующих групп: противодиарейных средств, пробиотиков, фитопрепаратов – отвары плодов черемухи и черники, корневища лапчатки и змеевика, соплодия ольхи; спазмолитический эффект оказывают мята и ромашка. В качестве антидиарейных средств применяют группу средств, ингибирующих перистальтику кишечника. Препарат лоперамид (имодиум) применяется в невысоких дозах 2–4 мг в сутки [23, 19]. Также применяют антагонисты 5HT₃-рецепторов серотонина: алосетрон (лотронекс), цилансетрон 2-6 мг 2 раза в день, ондансетрон (осетрон) суточная доза составляет в среднем 8-32 мг, трописетрон (навобан) – 2-6мг 2р в день. Однако, из-за своих потенциальных побочных эффектов (вероятность развития ишемического колита) алосетрон рекомендуют использовать только пациентам с трудно купируемой диареей по предписанию гастроэнтеролога.

Рекомендации Римских критериев III, основанные на результатах исследований в отношении пробиотиков, дают надежды относительно улучшения состояния больных и купирования симптомов СРК, особенно постинфекцион-

ного генеза за счёт восстановления нормальной кишечной микрофлоры. Ведущее место в этой группе занимает препарат Энтерол® 250, содержащий лиофилизированные дрожжи *Saccharomyces boulardii*. Рекомендуемая доза взрослым – по 1–2 капсулы или пакетика 2 раза в сутки, продолжительность лечения – 10–14 дней. Также возможно применение *Lactobacillus rhamnosus* GG. Применяются диетические добавки к рациону питания приёмом по 1–2 капсуле 1 раз в сутки во время еды течение 1 мес. и комбинированную добавку бифиформ по 2 табл. в день во время приема пищи.

При доминировании в клинической картине СРК запоров для фармакотерапии применяются следующие группы препаратов: слабительные средства, прокинетики, 5НТ₄-агонисты. Больным СРК для курсового лечения предпочтительнее применять слабительные средства, увеличивающие объем содержимого кишечника: лактулоза (дуфалак) от 15 до 45 мл в первые 3 дня, затем переходят на поддерживающую дозу 10-25 мл. Препарат лучше принимать 1 раз в день утром во время еды. Послабляющее действие лактулозы наступает обычно через 6–8 ч. В отличие от большинства слабительных лактулоза не оказывает раздражающего влияния на слизистую оболочку толстой кишки и не вызывает привыкания. Поэтому может применяться длительное время [5]. Также в качестве слабительных используют средства, обладающие осмотическими свойствами: макроголь 4000 (форлакс) назначают по 1–2 пакетика в сутки. Содержимое пакетика необходимо растворить в стакане воды. Слабительное действие препарата наступает через 24–48 ч после приема. Мукофальк применяют по 1 чайной ложке (1 пакетик) 2-6 раз в день. Содержимое пакетика необходимо развести водой холодной температуры (150 мл) непосредственно перед употреблением. Во время лечения мукофальком для профилактики обезвоживания нужно употреблять достаточно жидкости (не меньше 2-2,5 литра в сутки) [5]. Также используют пищевые волокна псиллиум (метамуцил) по 2-3 капсулы 3 раза в день во время еды. А вот растительные слабительные не рекомендуются, т.к. могут усилить боли и спазмы. Среди современных слабительных средств, рекомендованных Food and Drug Administration (США) необходимо отметить селективный активатор хлорных каналов лубипростон и агонист рецепторов гуанилатциклазы типа С – линаклотид. Лубипростон (амитиза) избирательно воздействуя на хлорные каналы приводит к усилению секреции в просвет кишечника жидкости. Увеличение объема содержимого кишечника стимулирует перистальтику и облегчает его прохождение. Лекарственное средство одобрено для фармакотерапии сильных запоров женщинам старше 18 лет, которым не помогает другое лечение. Применяется внутрь по 8 мг 2 р/сут [17]. Линаклотид уменьшает чувствительность висцеральных рецепторов, увеличивает секрецию жидкости и ускоряет транзит содержимого кишечника. В терапевтических дозах лекарственное средство не оказывает системного действия и применяется 1 раз в сутки. Безопасность и эффективность препарата была доказана в 4 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях.

Помогает нормализовать моторику прием прокинетиков стимуляторов моторики ЖКТ: метоклопрамид (церукал) взрослым дают внутрь обычно по 10 мг 3 раза в день до еды. Внутримышечно (или внутривенно) вводят по 2 мл (10

мг препарата) 1-3 раза в день. Таблетки проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Домперидон (мотилиум) принимают внутрь по 10 мг 3-4 раза в сутки за 15-30 мин до еды.

Селективный агонист 5HT₄-рецепторов серотонина тегасерод (зелнорм, фрактал) в дозе 2-6 мг 2 раза в сутки увеличивает частоту актов дефекации, уменьшает выраженность болей и метеоризма. Необходимо отметить, что 30 марта 2007 Управление по контролю за продуктами и лекарствами, США распорядилось изъять зелнорм из продажи, обосновывая это тем, что терапия этим препаратом увеличивает риск развития инфаркта или инсульта. Было разрешено применение только в исключительных, обоснованных ситуациях. Компания-производитель, утверждает, причинно-следственная связь между использованием зелнорма и сердечно-сосудистыми событиями отсутствует, так как у этих пациентов ранее уже существовали сердечно-сосудистые заболевания. В России зелнорм не зарегистрирован, на Украине разрешен под торговым названием фрактал.

Критериями эффективности лечения являются прекращение симптомов болезни или уменьшение их интенсивности; купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация стула и лабораторных показателей (ремиссия); улучшение самочувствия без существенной положительной динамики объективных данных (частичная ремиссия).

Литература

1. Синдром раздраженного кишечника. Учебное пособие под ред. Маева И.В., Москва 2004 г.
2. Баранская Е.К. Синдром раздраженного кишечника: диагностика и лечение. // *Consilium medicum.* – Том 2/N 7/2000.
3. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Данилов А.Б. и др. Болевые синдромы в неврологической практике. – М.: МЕДПресс, 1999.
4. Галлямова С. А., Махов В. М. Синдром раздраженного кишечника – локальное проявление системного функционального заболевания. *Materia Medica*, 2002, № 2 (34), с. 59–67
5. Звягинцева Т.Д. Синдром раздраженного кишечника: принципы диагностики и терапии // *Здоровья України* – 2073. – № 7/1. – С. 9-11.
6. Ивашкин В.Т. Синдром раздраженной кишки. Практическое руководство для врачей. М, РГА, 1999; 28.
7. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С. Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2003. – № 6. – С. 2-10.
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Избранные лекции по гастроэнтерологии. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 85.
9. Маев И.В., Черемушкин С.В. Критерии диагностики и терапии синдрома раздраженного кишечника. *Врачебная газета*, №2, февраль, 2003 г.
10. Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника (СРК) – от патогенеза к лечению // *Южно-Российский мед. журнал.* – 2004. – № 4. – С. 39-43
11. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Irritable bowel syndrome in adults. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in primary

care. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Feb. 881 p. (Clinical guideline; no. 61).

12. Brandt L.J. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2009, 104 (Suppl. 1), S1,S35.

13. Camilleri M. Serotogenic drugs: emerging therapies for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. – London, 2002. – P. 179-190.

14. Clouse R.E., Lustmen P.I. Antidepressants for IBS // Camilleri M., Spiller R.C. Irritable bowel syndrome. – London, 2002. – P. 162-172.

15. Crowell M.D. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome // *Br J Pharmacol.* 2004, Apr; 141 (8): 1285–1293.

16. Darvish-Damavandi M., Nikfar S., Abdollahi M. A systematic review of efficacy and tolerability of mebeverine in irritable bowel syndrome // *World J Gastroenterol.* 2010, Feb 7; 16 (5): 547–553.

17. Drossman D.A. et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome-results of two randomized, placebo-controlled studies // *Aliment. Pharmacol.* 2009, 29, 329–341.

18. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process // *Gastroenterology.* 2006; 130: 1377–1390.

19. Efskind P.S., Bernklev T., Vatn M.H. A double-blind placebo- controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.* 1996, 31, 463–468.

20. Ford A.C. et al. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2008, 337, a2313.

21. Ford A.C., Talley N.J., Schoenfeld P.S., Quigley E.M., Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Gut.* 2009, Mar; 58 (3): 367–378.

22. Friedrich M., Grady S.E., Wall G.C. Effects of antidepressants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression // *Clin Ther.* 2010, Jul; 32 (7): 1221–1233.

23. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A. L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome – a double-blind placebo controlled study // *Scand. J. Gastroenterol.* 1987, Suppl. 130, 77–80.

24. Mertz H., Morgan V., Tanner G et al. Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention // *Gastroenterology.* – 2002. – Vol. 118. – P. 842-848.

25. Poynard T., Naveau S., Mory B., Chaput J. C. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 1994, Oct; 8 (5): 499–510.

26. Spiegel B. M., Farid M., Esrailian E., Talley J., Chang L. Is irritable bowel syndrome a diagnosis of exclusion: a survey of primary care providers, gastroenterologists, and IBS experts // *Am J Gastroenterol.* 2010. Apr; 105 (4): 848–858.

27. Spiller R. et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management // *Gut.* 2007, 56, 1770–1798.

28. Thabane M., Kottachchi D., Marshall J. K. Systematic review and meta-analysis: Incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* 2007. 26: 535–544.

29. Wittmann T., Feher A., Rosztoczy A., Janosi J. Effectiveness of pinaverium bromide therapy on colonic motility disorders in irritable bowel syndrome // *Orv Hetil.* 1999, Feb 28; 140 (9): 469–473.