

Эффективность применения растительного препарата STW 5 в многоцелевой терапии функциональной диспепсии

А.А. Шептулин, В.О. Кайбышева

Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Efficacy of the herbal preparation STW 5 in multi-target therapy of functional dyspepsia

A.A. Sheptulin, V.O. Kaybysheva

Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Рассмотреть механизмы действия и результаты клинического применения растительного препарата STW 5 (Иберогаст®) при лечении больных функциональной диспепсией (ФД).

Основные положения. Иберогаст® представляет собой комбинированный препарат, компонентами которого служат экстракты 9 лекарственных растений. Механизм действия включает в себя влияние на моторику желудка и кишечника, висцеральную чувствительность, а также противовоспалительный и цитопротективный эффекты. Контролируемые клинические исследования подтвердили высокую эффективность Иберогаста® при лечении больных ФД (в том числе в педиатрической практике), а также хорошую переносимость препарата.

Заключение. Результаты применения Иберогаста® позволяют считать его эффективным средством в многоцелевой терапии ФД.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, STW 5 (Иберогаст®).

The aim of review. To discuss mechanisms of action and results of clinical application of plant-derived drug STW 5 (Iberogast®) for treatment of *functional dyspepsia* (FD).

Key points. Iberogast® is the combined agent containing extracts of 9 medicinal plants. Mechanism of action includes effect on motility of the stomach and intestine, visceral sensitivity along with anti-inflammatory and cytoprotective effects. Controlled clinical trials have confirmed high efficacy of Iberogast® at treatment of FD (including pediatric practice) as well as good tolerability of the drug.

Conclusion. Results of Iberogast® application allow to consider its as effective agent in multi-target therapy of FD.

Key words: functional dyspepsia, STW 5 (Iberogast®).

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com
Sheptulin Arkady A. — MD, PhD, professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: arkalshep@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: valeriakai@mail.ru
Kaybysheva Valeriya O. — MD, assistant-professor, chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: valeriakai@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

Актуальность проблемы *функциональной диспепсии* (ФД) обусловливается широкой распространенностью данного заболевания среди населения, не вполне правильным пониманием практикующими врачами его этиологии и патогенеза, частой подменой диагноза ФД диагнозом «хронический гастрит» и, как следствие, недостаточной эффективностью лечения таких пациентов.

Как известно, ФД—это клинический диагноз, который предполагает прежде всего наличие у больного комплекса жалоб на боли и ощущение жжения в эпигастрии, чувство раннего насыщения или переполнения в этой области после еды, которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы по совершенствованию диагностических критериев функциональных заболеваний *желудочно-кишечного тракта*—ЖКТ (Римские критерии III, 2006 г.) этот диагноз ставится в тех случаях, когда у больных с перечисленными выше диспептическими жалобами, продолжающимися в течение, как минимум, 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) в процессе обследования не удается выявить органической патологии (язвенной болезни, хронического панкреатита) или обнаруживаются эндоскопические и гистологические признаки хронического гастрита [33].

В зависимости от преобладания тех или иных симптомов выделяют два основных варианта течения ФД: синдром боли в эпигастрии и постпрандиальный дистресс-синдром.

О *синдроме боли в эпигастрии* принято говорить, когда у больного не реже 1 раза в неделю отмечаются чувство жжения или болевые ощущения в эпигастриальной области разной интенсивности (от слабых до умеренных). Боли чаще всего связаны с приемом пищи, не локализуются в других отделах живота (кроме эпигастрия), не облегчаются после дефекации и не связаны с заболеваниями желчного пузыря, желчевыводящих путей или сфинктера Одди.

Постпрандиальный дистресс-синдром (прежнее название—дискинетический вариант) предполагает наличие по меньшей мере 3 раза в неделю жалоб на чувство переполнения в эпигастрии или раннее насыщение при приеме обычного объема пищи [33].

Нередки ситуации, когда у одного и того же пациента могут одновременно наблюдаться симптомы разных вариантов ФД, а также сочетание различных ее вариантов с клиническими проявлениями *гастроэзофагеальной рефлюксной болезни* (ГЭРБ) и *синдрома раздраженного кишечника* (СРК).

Важно отметить, что хотя хронические воспалительные изменения слизистой оболочки желудка и обнаруживаются у большинства больных

ФД, сами по себе они не вызывают диспептических жалоб. Их появление объясняется сегодня нарушениями секреции соляной кислоты, изменениями гастродуоденальной моторики, повышением висцеральной чувствительности [1].

Роль кислотно-пептического фактора в возникновении симптомов ФД доказывается работами, свидетельствующими о том, что почти у половины пациентов с синдромом эпигастриальной боли средний уровень внутрижелудочного pH ниже, чем в контрольной группе, и значения последнего приближаются к таковым у лиц, страдающих язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Кроме того, у больных с синдромом эпигастриальной боли описаны нарушения ощелачивающей функции антрального отдела желудка [2]. Не удивительно, что у таких больных наблюдается высокая эффективность антисекреторных препаратов. Возникновение у пациентов с ФД боли в эпигастрии при нормальной кислотопродуцирующей функции объясняется повышенной чувствительностью слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки к соляной кислоте [15, 29].

У больных с постпрандиальным дистресс-синдромом даже минимальные показатели интрагастрального pH обычно в 2 раза выше соответствующих минимальных значений pH в группе пациентов с синдромом эпигастриальной боли, что может косвенно указывать на снижение у них секреции соляной кислоты и/или наличие дуоденогастральных рефлюксов [2]. Основной вклад в развитие клинических симптомов у этих больных вносят изменения моторной функции, такие как нарушение способности фундального отдела желудка расслабляться после приема пищи (расстройства аккомодации), снижение сократительной активности антрального отдела, нарушение антро-дуоденальной координации (отсутствие расслабления привратника при сокращении антрального отдела) [8].

Важное место в патогенезе возникновения симптомов при ФД занимает повышенная чувствительность рецепторов стенки желудка и двенадцатиперстной кишки к механическому растяжению, не вызывающему в норме болевых ощущений. Висцеральная гиперчувствительность выявляется у 34–65% больных ФД и коррелирует с выраженностью симптомов диспепсии [16, 18].

Различия в патогенетических механизмах синдрома эпигастриальной боли и постпрандиального дистресс-синдрома диктуют разные подходы к выбору для лечения больных тех или иных лекарственных средств. При болевом варианте ФД (особенно при ночных болях), сочетании ФД с ГЭРБ или избыточной массой тела, как правило, эффективны ингибиторы протонной помпы, быстро и полно купирующие боли и чувство жжения [33]. Однако эти препараты обычно не

обладают терапевтическими свойствами при дискинетическом варианте ФД.

При постпрандиальном дистресс-синдроме предпочтение отдается препаратам, нормализующим двигательную функцию желудка.

В настоящее время для лечения ФД в качестве прокинетиков применяются антагонисты допаминовых рецепторов (метоклопрамид, домперидон), а также препарат с комбинированным механизмом действия — итоприда гидрохлорид, который является одновременно антагонистом допаминовых рецепторов и блокатором ацетилхолинэстеразы. К сожалению, длительное применение прокинетиков из группы блокаторов допаминовых рецепторов, обладающих центральным допаминергическим действием (метоклопрамид), чревато серьезными побочными эффектами, такими как экстрапирамидные нарушения (мышечный гипертонус, спазм лицевой мускулатуры, гиперкинезы), головная боль, головокружение, сонливость, беспокойство, депрессия. Кроме того, метоклопрамид и домперидон способны вызвать гиперпролактинемия, галакторею, нарушения менструального цикла, гинекомастию. В последние годы показания к применению домперидона, учитывая его потенциальное влияние на продолжительность интервала $Q-T$, были ограничены только возможностью непродолжительного (до 7 дней) назначения с целью симптоматического лечения тошноты и рвоты.

Проведенные экспериментальные исследования показали перспективность клинического применения препаратов, способных влиять на двигательную функцию желудка путем стимуляции серотониновых $5-HT_3$ - и $5-HT_4$ -чувствительных нейронов подслизистого слоя, а также мускариновых M_3 -рецепторов гладкомышечных клеток стенки ЖКТ.

Однако на сегодняшний день препараты, потенциально способные модулировать двигательную активность желудка путем влияния на серотониновые рецепторы, в частности алосетрон (антагонист $5-HT_3$ -рецепторов), цизаприд и тегацерод (агонисты $5-HT_4$ -рецепторов), на практике продемонстрировали серьезные побочные эффекты — возможность развития ишемического колита (при применении алосетрона) и нарушений сердечного ритма (цизаприд, тегасерод), что заставило исключить эти препараты из списка лекарственных средств, применяющихся при лечении ФД [9, 17].

Указанные обстоятельства обуславливают необходимость поиска новых возможностей фармакотерапии ФД с учетом известных механизмов возникновения клинических симптомов (нарушения секреции соляной кислоты и моторики желудка, висцеральная гиперчувствительность). В последние годы в Германии применительно к лечению функциональной диспепсии стала активно разра-

батываться концепция многоцелевой, или мульти-таргетной (multi-target) терапии, предполагающей вместо назначения нескольких препаратов, влияющих на отдельные звенья патогенеза данного заболевания, использование одного препарата, одновременно воздействующего на несколько звеньев [3, 4, 25]. Примером такой многоцелевой терапии ФД может служить применение препарата Иберогаст®.

Иберогаст® — комбинированный растительный препарат, полученный путем спиртовой экстракции из 9 лекарственных трав. В его состав входят иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расторопша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая.

Большинство указанных растений издавна известны в России своими лечебными свойствами. Однако основной действующий компонент Иберогаста® — трава иберийка горькая (*Iberis amara*) — практически не встречается на территории нашей страны и растет главным образом в Германии. Поэтому не удивительно, что именно в Германии был разработан и многогранно исследован препарат на основе иберийки горькой, успешно применяющийся в Европе для лечения функциональных заболеваний желудка и кишечника уже более 50 лет.

Эффективность составных компонентов и препарата в целом была доказана большим числом клинических и фармакологических исследований, а также многолетним опытом практического применения. Сегодня Иберогаст® является одним из наиболее изученных растительных лекарственных средств.

Иберогаст® обладает многообразным действием на функции желудочно-кишечного тракта. Так, установлено его влияние на серотониновые $5-HT_4$ - и $5-HT_3$ -рецепторы чувствительных нейронов подслизистого слоя и мускариновые M_3 -рецепторы гладкомышечных клеток ЖКТ. При этом отдельные компоненты, входящие в состав препарата, могут оказывать разнонаправленные эффекты. Например, экстракт иберийки горькой ингибирует M_3 -рецепторы, экстракты чистотела майского и ромашки аптечной селективно связываются с $5-HT_4$ -рецепторами, а экстракт корня солодки — с $5-HT_3$ -рецепторами. Кроме того, Иберогаст® ингибирует связывание налоксона с опиоидными рецепторами [32].

Опубликованные работы свидетельствуют о влиянии Иберогаста® на моторику различных отделов ЖКТ. В экспериментах на морских свинках было показано, что этот препарат вызывает дозозависимое снижение тонуса фундального отдела и тела желудка и повышение фазовой сократительной активности антрального отдела [13]. Данный вывод был подтвержден и клиническими наблюдениями [30].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалось влияние однократного приема Иберогаста® в дозе 1,1 мл на объем проксимального отдела желудка и моторику антрального отдела, пилорического канала и двенадцатиперстной кишки. Препарат достоверно увеличивал объем проксимального отдела желудка и уже через 10 мин после приема пищи приводил к повышению тонуса антрального отдела, сохранявшемуся в течение часа [26]. Это свойство Иберогаста® следует считать очень важным, учитывая ту патогенетическую роль, которую, как было отмечено выше, играют нарушение адаптивной релаксации фундального отдела и ослабление моторики антрального отдела желудка в развитии ФД.

В экспериментальных исследованиях на морских свинках Иберогаст® уменьшал сократительную активность подвздошной кишки, стимулированную ацетилхолином и гистамином. Этот эффект обуславливался действием перечной мяты, аптечной ромашки и корня солодки. Иберийка горькая, наоборот, способствовала повышению базального тонуса и усилению сокращений атоничных сегментов подвздошной кишки [5]. По мнению авторов, такое двойное действие может объяснить благотворное влияние препарата как при гипермоторных, так и при гипомоторных нарушениях двигательной функции кишечника.

В опытах на крысах было установлено, что Иберогаст® снижал у животных болевую чувствительность при растяжении тонкой кишки [20]. Данный механизм действия препарата также имеет большое значение, учитывая, что у больных с функциональными заболеваниями ЖКТ часто выявляется висцеральная гиперчувствительность.

Также в экспериментальных исследованиях, проведенных на крысах, Иберогаст® уменьшал риск развития язвенных поражений желудка, вызванных индометацином. Этот протективный эффект был связан со снижением секреции соляной кислоты, повышением продукции слизи, увеличением выработки простагландина E_2 и уменьшением освобождения лейкотриенов в слизистой оболочке желудка [19]. В условиях *in vitro* Иберогаст® подавлял рост бактерий *Helicobacter pylori*, хотя клиническое значение этого эффекта остается пока не изученным [4].

Экспериментально установлено противовоспалительное действие Иберогаста®, которое он оказывал при воспалительных изменениях у крыс слизистой оболочки тонкой кишки, вызванных инстилляцией 2,4,6-тринитробензол-сульфоновой кислоты. Было показано, что это свойство реализуется через аденозиновые A_{2A} -рецепторы [24]. Кроме того, противовоспалительный эффект Иберогаста® может быть связан и с его антиоксидантной активностью [10, 31].

Выполнено 5 рандомизированных многоцентровых двойных-слепых контролируемых

исследований, посвященных оценке применения Иберогаста® при ФД (4 плацебоконтролируемых и одно исследование, в котором проводилось сравнение с эффективностью цизаприда). Для оценки динамики клинической картины заболевания в процессе лечения использовалась шкала GIS (gastrointestinal symptom score), включавшая 10 симптомов (боли в эпигастрии и верхней половине живота, спастические боли в животе, чувство переполнения в подложечной области, раннее насыщение, снижение аппетита, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта за грудиной, изжога, кислая отрыжка); выраженность каждого симптома определялась по 5-балльной шкале Likert.

В исследование, проведенное U. von Arnim и соавт. [35], было включено 350 больных ФД, получавших в течение 8 нед либо Иберогаст® в дозе 20 капель 3 раза в день, либо плацебо. Исходная общая сумма баллов по шкале GIS в обеих группах была почти одинаковой ($11,0 \pm 3,4$ в группе получавших Иберогаст® и $11,2 \pm 4,0$ в группе плацебо). После лечения сумма баллов у пациентов, получавших Иберогаст®, снизилась в достоверно большей степени (на $6,9 \pm 4,8$ балла), чем в группе плацебо (на $5,9 \pm 4,3$ балла). Переносимость Иберогаста® была хорошей. Изменений лабораторных показателей и серьезных побочных эффектов в процессе лечения не отмечалось.

Три других плацебоконтролируемых исследования [6, 7, 22] подтвердили достоверно более высокую эффективность Иберогаста® в лечении больных ФД по сравнению с плацебо. В одном из них с помощью дыхательного теста с ^{13}C -октановой кислотой оценивалось влияние препарата на скорость опорожнения желудка. Хотя выраженность диспептических симптомов при приеме Иберогаста® уменьшалась, время эвакуации желудочного содержимого при этом достоверно не изменялось. Это дало основание авторам сделать вывод о том, что терапевтический эффект препарата реализуется через комплексный механизм, а не посредством простого ускорения опорожнения желудка [6].

Выполненные на основании этих исследований три мета-анализа, включавшие соответственно 388, 637 и 275 больных, подтвердили более высокую эффективность Иберогаста® в лечении ФД по сравнению с плацебо при хорошей переносимости данного препарата и отсутствии различий в частоте побочных проявлений [11, 14, 23].

Сравнительное исследование Иберогаста® и цизаприда в лечении больных с дискинетическим вариантом ФД свидетельствовало об одинаково высокой результативности обоих препаратов, причем частота побочных реакций в группе больных, получавших цизаприд, была выше, чем у пациентов, принимавших Иберогаст® (соответственно 33 и 21%) [28].

Было выполнено также эпидемиологическое когортное многоцентровое исследование, в котором ретроспективно проводилась сравнительная оценка эффективности Иберогаста® и метоклопрамида в лечении ФД. При приеме Иберогаста® клиническое улучшение было достигнуто в достоверно большем числе случаев (соответственно у 71,6 и 62,8% пациентов). Кроме того, при применении Иберогаста® уменьшение выраженности симптомов было более значительным (за исключением тошноты и рвоты). Побочные эффекты (головокружение) отмечались только в группе больных, принимавших метоклопрамид [27].

Успех при назначении Иберогаста® достигнут и при лечении больных с СРК [21], что также позволяет рассматривать этот препарат в контексте мультитаргетной терапии, учитывая частое сочетание изучавшихся заболеваний.

Опубликованы результаты применения Иберогаста® у детей. Ретроспективное исследование, включавшее детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет (в основном от 6 до 12), показало, что эффективность лечения (в среднем в течение 11 ± 7 дней) была расценена как высокая у 96% больных и как очень высокая — у 88%.

Переносимость препарата была хорошей у 98% детей [12].

Назначение Иберогаста® детям с функциональными расстройствами ЖКТ (в том числе с ФД) в возрасте от 3 до 14 лет было эффективным в 87–89% случаев, а переносимость препарата оказалась хорошей или отличной у 95% пациентов [34].

Одним из достоинств Иберогаста® является безопасность его применения. Частота побочных эффектов составила 0,04% (главным образом усиление выраженности диспептических симптомов, аллергические реакции), причем все они не относились к числу серьезных. Не было выявлено и каких-либо клинически значимых изменений лабораторных показателей [25].

Заключение

Таким образом, комплексный механизм действия, высокая клиническая эффективность, хорошая переносимость и отсутствие побочных проявлений делают целесообразным применение Иберогаста® для лечения ФД и других функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

Список литературы

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Картавенко И.М. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(3):80-92.
2. Iвашкин V.T., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Kartavenko I.M., et al., Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of functional dyspepsia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(3):80-92.
3. Картавенко И.М. Морфо-функциональная оценка двенадцатиперстной кишки у лиц с функциональной диспепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 23 с.
4. Kartavenko I.M. Morphofunctional assessment of duodenum at functional dyspepsia: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2008. 23 p.
5. Allescher H.D. Functional dyspepsia — a multicausal disease and its therapy. Phytomedicine 2006; 13:2-11.
6. Allescher H.D., Wagner H. STW5/Iberogast: Multi-Target Wirkung bei funktioneller Dyspepsie und Reizdarmsyndrom. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 301-7.
7. Ammon H.P.T., Kelber O., Okpanyi S.N. Spasmolytic and tonic effect of Iberogast (STW 5) in intestinal smooth muscle. Phytomedicine 2006; 13:67-74.
8. Braden B., Caspary W., Börner N., et al. Clinical effects of STW 5 Iberogast are not based on acceleration of gastric emptying in patients with functional dyspepsia and gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2009; 21:632-9.
9. Buchert D. Wirksamkeit und Verträglichkeit von Iberogast bei Patienten mit gesicherter Non Ulkus Dyspepsie. Z Phytotherapie 1994; 15:45-6.
10. Caldarella M.P., Azpiroz F., Malagelada J.-R. Antro-fundic dysfunction in functional dyspepsia. Gastroenterology 2003; 124:1202-29.
11. Callahan M.J. Irritable bowel syndrome neuropharmacology. A review of approved and investigational compounds. J Clin Gastroenterol 2002; 35 (Suppl.):58-67.
12. Germann I., Hagelauer D., Kelber O., et al. Antioxidative properties of the gastrointestinal phytopharmaceutical remedy STW 5 (Iberogast) and its components. Phytomedicine 2006; 13:36-44.
13. Gundermann K.-J., Godehardt E., Ulbrich M. Efficacy of a herbal preparation in patients with functional dyspepsia: a meta-analysis of double-blind, randomized clinical trials. Adv Ther 2003; 20:1-7.
14. Gundermann K.-J., Vinson B., Hänicke S. Die funktionelle Dyspepsie bei Kindern — eine retrospective Studie mit einem Phytopharmakon. Pädiatrie 2004; 10:1-6.
15. Hohenester B., Rühl A., Kelber O., Schemann M. The herbal preparation STW5 (Iberogast) has potent and region-specific effects on gastric motility. Neurogastroenterol Motil 2004; 16:765-73.
16. Holtmann G., Nandurkar S., Talley N.J., et al. Herbal medicine for the treatment of functional dyspepsia: a systematic review of the literature and meta-analysis. Gastroenterology 2007; 132(Suppl. 2): Abstract W1204.
17. Holtmann G., Talley N.J. Clinician's manual on managing dyspepsia. Life Science Communications. London, 2000.
18. Jones M.P., Ebert Ch.C. Bloating and somatosensory amplification in functional dyspepsia (FD). Am J Gastroenterol 2003; 98:63-4.
19. Kamm M.A. The complexity of drug development for irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16:343-51.
20. Keohane J., Quigley E.M.M. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. World J Gastroenterol 2006; 12:2672-6.
21. Khayyal M.T., El-Ghazaly M.A., Kenawy S., et al. Antiulcerogenic effect of some gastrointestinal acting plant extracts and their combination. Arzneim Forsch Drug Res 2001; 51:545-53.
22. Liu C., Kreis M., Glatze J., et al. The herbal preparation STW 5 (Iberogast) desensitizes intestinal afferents in the rat small intestine. Neurogastroenterol Motil 2004; 16:759-64.
23. Madisch A., Holtmann G., Plein K., Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations:

- results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:271-9.
22. *Madisch A., Melderis H., Mayr G., et al.* Ein Phytotherapeutikum und seine modifizierte Rezeptur bei funktioneller Dyspepsie. *Z Gastroenterologie* 2001; 39:1-8.
23. *Melzer J., Rösch W., Reichling J., et al.* Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1279-87.
24. *Michael S., Abdel-Aziz H., Weiser D., et al.* Adenosine A2A receptor contributes to the anti-inflammatory effect of the fixed herbal combination STW 5 (Iberogast) in rat small intestinal preparation. *Naynun-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2012; 385:411-21.
25. *Ottlinger B., Storr M., Malfertheiner P., Allescher H.-D.* STW 5 (Iberogast) - a safe and effective standart in the treatment of functional gastrointestinal disorders. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163:65-72.
26. *Pilichiewicz A.N., Horowitz M., Russo A., et al.* Effects of Iberogast on proximal gastric volume, antropyloroduodenal motility and gastric emptying in healthy men. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1-8.
27. *Raedsch R., Hanisch J., Bock P., et al.* Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Phytopharmacons STW 5 versus Metoclopramid bei Funktioneller Dyspepsie unter Praxisbedingungen – eine retrolektive Kohortenstudie. *Z Gastroenterol* 2007; 45:1041-8.
28. *Rösch W., Winson B., Sassin I.* A randomized clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation SYW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Z Gastroenterol* 2002; 40:401-8.
29. *Samson M., Verhagen M.A., van Berge-Henegouwen G.P., et al.* Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116:515-20.
30. *Schemann M., Michel K., Zeller F., et al.* Region-specific effects of STW 5 (Iberogast) and its components in gastric fundus, corpus and antrum. *Phytomedicine* 2006; 13:90-9.
31. *Schempp H., Weiser D., Kelber O., Elstner E.F.* Radical scavenging and anti-inflammatory properties of STW 5 (Iberogast) and its components. *Phytomedicine* 2006;45-50.
32. *Simmen U., Kelber O., Okpanyi S.N., et al.* Bimding of STW 5 (Iberogast) and its components to intestinal 5-HT, muscarinic M3, and opioid receptors. *Phytomedicine* 2006; 13:51-5.
33. *Tack J., Talley N.J., Camilleri M., et al.* Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
34. *Vinson B.R., Radke M.* The herbal preparation STW 5 for the treatment of functional gastrointestinal diseases in children aged 3-14 years - a prospective non interventional study. *Dig Dis Week Chicago* 2011; Abstract #523.
35. *Von Arnim U., Peitz U., Vinson B., et al.* STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1268-75.