

Лечение пациентов с синдромом раздраженного кишечника: прошлое, настоящее, будущее

В. Т. Ивашкин, Е. А. Полуэктова, О. С. Ляшенко, Д. В. Рейхарт

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет»
им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Treatment of irritable bowel syndrome: the past, present and future

V. T. Ivashkin, Ye. A. Poluektova, O. S. Lyashenko, D. V. Reykhart

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель обзора. Представить данные зарубежных и отечественных клинических исследований, посвященных проблеме лечения пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) с учетом новых данных о патогенезе заболевания.

Основные положения. Традиционно для лечения пациентов, страдающих СРК, назначаются, в зависимости от ведущего симптома заболевания, спазмолитики, слабительные или антидиарейные препараты.

Принимая во внимание новые данные о патогенезе СРК (нарушение кишечного микробиома, функциональная и структурная перестройка белков клеточной мембраны на уровне синапсов задних рогов спинного мозга), обоснованным представляется назначение таких групп препаратов, как пробиотики и агонисты периферических опиоидных рецепторов.

Количество исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, постоянно увеличивается. В большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности и безопасности применения указанной группы препаратов у больных с СРК.

Агонисты периферических опиоидных рецепторов нормализуют моторику желудочно-кишечного тракта и, кроме того, повышают порог болевой

The aim of review. To present data on foreign and Russian clinical studies devoted to improvement of *irritable bowel syndrome* (IBS) treatment according to the new data on disease pathogenesis.

Summary. Spasmolytics, laxatives or antidiarrheal agents are traditionally applied for treatment of IBS patients according to leading symptom.

Considering new data on IBS pathogenesis (disorder of intestinal microbiome, functional and structural remodeling of proteins of cell membrane at the level of synapses of spinal cord posterior horns), prescription of probiotics and peripheral opioid receptors agonists is proven as well.

Number of studies, devoted to probiotics efficacy evaluation, is constantly increasing. As a whole, the majority of systematic reviews and metaanalyses draw a conclusion of high efficacy and safety of specified group of drugs at IBS.

Agonists of peripheral opioid receptors normalize motility of gastro-intestinal tract and increase a threshold of pain sensitivity mediated by glutamate synaptic receptors of spinal cord posterior horns that prevents development of central and peripheral sensitization. Efficacy of this drug group in IBS patients, also is considered to be proven.

Conclusion. Prescription of probiotics, peripheral

Полуэктова Елена Александровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НОКЦ «Инновационной терапии», врач-терапевт отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: poluektova@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1 стр. 1

Poluektova Yelena A — MD, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, physician of department of chronic bowel and pancreatic diseases, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH N 2 State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: poluektova@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

чувствительности за счет влияния на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга, что предотвращает формирование центральной и периферической сенситизации. Эффективность этой группы препаратов у лиц, страдающих СРК, также считается доказанной.

Заключение. Назначение при СРК как пробиотиков, так и агонистов периферических опиоидных рецепторов патогенетически обосновано и позволяет существенно повысить эффективность лечения больных.

Ключевые слова: пробиотики, синдром избыточного бактериального роста, опиоидные рецепторы, агонисты опиоидных рецепторов.

opioid receptor agonists at IBS is pathogenically proven and allows to increase treatment efficacy significantly.

Key words: probiotics, bacterial overgrowth syndrome, opioid receptors, opioid receptor agonists.

Подходы к лечению СРК в историческом аспекте

Всегда считалось и считается в настоящее время, что ведущую роль в лечении больных, страдающих СРК, играют беседы врача с пациентом [31], а также применение симптоматической терапии — спазмолитиков, антидиарейных и слабительных средств. В качестве спазмолитиков традиционно назначались и назначаются многочисленные группы препаратов, например холинолитики, избирательно воздействующие на M_3 -холинорецепторы (гиосцина бутилбромид), блокаторы натриевых (мебеверина гидрохлорид) и кальциевых (пинавериума бромид) каналов [11]. Для купирования диареи используются такие препараты, как карбонат кальция, диоктаэдрический смектит [13], лоперамида гидрохлорид [6]. При варианте СРК с преобладанием запоров помимо диеты с высоким содержанием пищевых волокон рекомендован прием лактулозы, макроголя 4000 [2, 6].

При наличии эмоциональных расстройств применяются психотропные средства, причем изначально предполагалось назначение малых доз этих препаратов гастроэнтерологом без участия психиатра [6].

Указанная точка зрения подтверждалась публикацией D. A. Drossman и соавт. [21], в которой приводятся данные о том, что пациенты, у которых СРК протекает в легкой форме, могут наблюдаться врачом общей практики, при заболевании средней степени тяжести — гастроэнтерологом, наблюдение у психиатра показано только при тяжелой форме течения заболевания.

Однако при таком подходе эффективность назначаемой терапии не превышала 30%, что потребовало внесения определенных корректив [6].

В рамках Четвертой Российской гастроэнтерологической недели (1998) было определено, что пациенты, страдающие СРК, нуждаются в двойной курации — психиатров, подготовленных

в области гастроэнтерологии, и гастроэнтерологов, подготовленных по вопросам психиатрии [9]. Выдвинутое предложение обосновывалось впоследствии в ряде работ, в которых доказывалась высокая частота эмоциональных расстройств у таких больных [10, 20]. Поэтому каждому пациенту, обратившемуся к терапевту или гастроэнтерологу, в случае подтверждения диагноза СРК и отсутствия эффекта от применения симптоматических средств на протяжении 1,5 мес, предлагались консультация психиатра и назначение психотропных препаратов [5, 15].

Данный подход считался правомочным в течение нескольких лет: отмечалось, что на фоне включения в схему лечения трициклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина у больных значительно уменьшаются кишечные, «внекишечные» симптомы заболевания, снижается выраженность эмоциональных расстройств [10]. К сожалению, не учитывался тот факт, что далеко не каждый пациент с функциональным расстройством, которому была рекомендована консультация психиатра, соглашался на нее, а согласившись, многие больные отказывались от предлагаемого им приема психотропных препаратов [23].

Таким образом, в целом эффективность лекарственной терапии оставалась примерно на исходном уровне.

Современное состояние проблемы

Помимо медикаментов, традиционно назначаемых при СРК и оказывающих влияние на какой-либо определенный симптом заболевания — абдоминальную боль, диарею или запор (спазмолитики, слабительные, антидиарейные), в лечении рассматриваемой категории пациентов применяются также лекарственные средства, которые, с учетом механизма их действия, и новых данных о патогенезе заболевания способствуют как уменьшению

боли в животе, так и нормализации частоты и консистенции стула.

Применение новой группы препаратов — **пробиотиков** (с учетом схемы патогенеза СРК) представляется обоснованным. Пробиотики — это живые микроорганизмы, которые могут быть включены в состав различных пищевых продуктов, а также лекарственные препараты и пищевые добавки, оказывающие положительное действие на функции микрофлоры [1].

К пробиотикам предъявляется ряд требований. Оболочка, в которую заключены бактериальные клетки, должна обеспечивать беспрепятственное их прохождение по *желудочно-кишечному тракту* (ЖКТ) с последующей доставкой в кишку. Пробиотический препарат должен содержать не менее миллиарда (10^9) КОЕ (колониеобразующих единиц) в капсуле или таблетке на момент продажи и способствовать уничтожению патогенных микроорганизмов в кишечнике, не оказывая при этом отрицательного влияния на другие полезные бактерии [8, 34].

Перспективным направлением сохранения жизнеспособности пробиотиков в ЖКТ и доставки микробных клеток в кишку является создание капсулированных пробиотических препаратов [35].

Патогенетическим обоснованием назначения данной группы лекарственных средств пациентам, страдающим СРК, может служить следующее. Нормализация кишечного микробиома предотвращает увеличение количества бактериальных клеток, несущих факторы инвазии, что, в свою очередь, обеспечивает адекватный цитокиновый профиль, отсутствие неконтролируемой дифференцировки лимфоцитов в эффекторные клетки, формирования синаптической пластичности на уровне синапсов задних рогов спинного мозга, центральной и периферической сенситизации.

Согласно последним рекомендациям экспертов Йельского университета по применению пробиотиков для лечения больных с СРК, эффективными являются штаммы *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium animalis*, *Lactobacillus plantarum* и смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) [22].

В мета-анализе N. Hoveyda и соавт. было проанализировано 14 рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, посвященных изучению результатов применения пробиотиков при СРК. Длительность терапии варьировала от 4 до 26 нед, а дозы и назначенные препараты значительно различались. Уменьшение у пациентов абдоминальной боли и метеоризма после нескольких недель лечения отмечалось в 7 исследованиях (показатель NNT при этом колебался от 9 до 21). Наиболее эффективными пробиотиками оказались *Lactobacillus GG* и *Lactobacillus plantarum*, смесь VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*,

L. delbrueckii, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *St. thermophilus*) и *Streptococcus faecium*. Авторами было сделано заключение о целесообразности назначения при СРК прерывистых, но длительных (до полугода) курсов лечения пробиотиками [26].

В другом мета-анализе (Moayyedi P., Ford A. и соавт.) 19 исследований, включавших 1650 пациентов с СРК, также было доказано, что пробиотики достоверно облегчают течение заболевания, уменьшают выраженность боли в животе и метеоризма (показатель NNT составил 4) [30]. Полученные результаты свидетельствовали об эффективности при СРК комбинаций пробиотиков, содержащих представителей родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, и были подтверждены в одном из последних систематических обзоров по данной проблеме (Hosseini A., 2012) [25].

G. Clarke и соавт. проанализировали данные 42 исследований, посвященных применению у пациентов с СРК молочнокислых бактерий, в 34 из них сообщалось о способности последних уменьшать выраженность клинических симптомов [17]. Назначение штаммов *L. acidophilus*-SDC, *L. paracasei* B2106 и *L. plantarum* 299V способствовало снижению интенсивности абдоминальной боли в сравнении с плацебо [16].

Наиболее убедительные данные, в том числе многоцентровых исследований, о влиянии пробиотиков на боль в животе и метеоризм были получены при назначении *Bifidobacterium infantis* 35624 [36]. Уменьшение вздутия живота было достоверно более выраженным при приеме *B. bifidum* MIMBb75 и *B. lactis* DN-173010.

Помимо вышеназванных пробиотиков, включая наиболее известную пробиотическую смесь VSL#3, официально вошедшую в рекомендации Всемирной гастроэнтерологической ассоциации по лечению СРК, продолжает изучаться эффективность других пробиотических смесей. Например, корейскими учеными (Ki Cha B. и соавт.) у 50 пациентов с диарейным вариантом СРК в плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность 8-недельного курса лечения комбинацией *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* и *Streptococcus thermophilus*. Улучшение качества жизни, коррелирующее с нормализацией консистенции стула, было достоверно большим в группе больных, принимавших пробиотическую смесь [27].

Доказано благоприятное действие при СРК пробиотика **Флорасан-D** (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* в кислотоустойчивой капсуле): препарат достоверно эффективнее плацебо уменьшает частоту и улучшает консистенцию стула, способствует повышению уровня качества

жизни и устраняет *синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) при диарейном варианте СРК. Клиническая эффективность Флорасана-D сравнима с таковой у пробиотика Энтерол (*Saccharomyces boulardii*), однако Флорасан-D достоверно более эффективен в устранении СИБР при диарее. Кроме того, Флорасан-D с большей достоверностью по сравнению с плацебо уменьшает боль в животе, нормализует частоту стула, повышает качество жизни, ликвидирует СИБР в случаях преобладания запора. Сравнима эффективность Флорасана-D и энтерокинетики Резолор в отношении нормализации основных клинических симптомов СРК, а также устранения СИБР [3, 4].

Количество исследований, посвященных пробиотикам, постоянно увеличивается. В целом в большинстве систематических обзоров и мета-анализов дается заключение о достаточно высокой эффективности применения данной группы препаратов при СРК.

Для лечения абдоминальной боли и нарушения стула у пациентов, страдающих СРК, с успехом используются также **агонисты периферических опиоидных рецепторов**, нормализующие двигательную активность кишечника вследствие воздействия на различные подтипы периферических опиоидных рецепторов и, кроме того, повышающие порог болевой чувствительности за счет влияния на глутаматные рецепторы синапсов задних рогов спинного мозга, что предотвращает формирование центральной и периферической сенситизации.

Опиоидные рецепторы располагаются на уровне пресинаптических окончаний первичных афферентных нейронов, и стимуляция их приводит к уменьшению выработки медиаторов, таких как глутамат и субстанция Р, принимающих участие в передаче ноцицептивных стимулов. На постсинаптических (вставочных) нейронах стимуляция рецепторов этой локализации способствует снижению импульсации, поступающей в восходящие афферентные пути, уменьшает двигательные и вегетативные реакции.

Опиоидные рецепторы локализуются также в супраспинальных ядрах продолговатого мозга и в околотоводном веществе среднего мозга. Взаимодействие рецепторов с их агонистами ведет к активации антиноцицептивной системы среднего и продолговатого мозга, что усиливает нисходящее тормозное влияние на проведение болевых импульсов в задних рогах спинного мозга. При активации опиоидных рецепторов, располагающихся в таламусе, коре головного мозга, ретикулярной формации, стволе головного мозга, лимбической системе и гипоталамусе, угнетается реакция коры на приходящие к ней импульсы [12].

Опытным путем были определены эффекты агонистов опиоидных рецепторов при взаимодействии их с различными типами рецепторов.

Психостимулирующее действие опиоидов опосредуется через центральные κ -рецепторы. В отношении болевой чувствительности выявлено, что через μ -, κ - и δ -рецепторы при их стимуляции достигается обезболивающий эффект на уровне спинного и головного мозга; при стимуляции μ -рецепторов происходит также угнетение дыхания; взаимодействие агонистов с μ - и κ -рецепторами сопровождается замедлением пассажа содержимого по ЖКТ; стимуляция всех типов опиоидных рецепторов агонистами вызывает повышение аппетита, напротив, взаимодействие их с антагонистами снижает аппетит; взаимодействие агонистов с μ -рецепторами приводит к уменьшению выделения ацетилхолина и снижению сократительной функции гладкомышечных органов [7].

Однако влияние опиоидов на двигательную функцию желудочно-кишечного тракта не столь однозначно, поскольку последний имеет не только холинергическую и адренергическую, но и внутреннюю иннервацию, обладающую некоторой автономией. *Энтеральная нервная система* (ЭНС) получает сигналы от симпатического и парасимпатического отделов нервной системы и также обладает способностью отправлять сигналы в центральную нервную систему. Импульсы со стороны слизистой оболочки, по крайней мере часть из них, активируют энтерохромаффинные клетки, что может привести к передаче импульса или на наружный первичный афферентный нейрон и далее в центральную нервную систему, или на внутренний афферентный нейрон, с которого импульс с участием таких передатчиков, как ацетилхолин или генкальцитонин-подобный пептид, передается на мышечный слой, приводя к мышечному сокращению.

В целом взаимодействие симпатической, парасимпатической и энтеральной регуляции осуществляется при помощи большого количества синапсов и трансмисмиттеров в них, к которым относятся тахикинин, субстанция Р, нейрокинин А, оксид азота, аденозинтрифосфат, вазоактивный интестинальный пептид, норадреналин, энкефалины и ряд других. В литературе имеются сообщения, что такая сложная система нервной регуляции приводит к тому, что стимуляция различных подтипов опиоидных рецепторов, локализованных в различных синапсах и, по данным отдельных публикаций, в миоцитах, вызывает разнонаправленные изменения кишечной моторики. Так, κ -рецепторы блокируют возбуждающие нейроны ЭНС и угнетают моторную функцию ЖКТ, в том числе толстой кишки, а μ - и δ -рецепторы блокируют тормозные нейроны ЭНС, стимулируя моторику [24].

Агонисты периферических опиоидных рецепторов не проникают через гематоэнцефалический барьер, и поэтому лишены центральных эффектов, оказывая влияние только на моторику и чувствительность ЖКТ.

Препарат из рассматриваемой группы — **тримебутина малеат** безопасен при длительным применении, эффективен для лечения пациентов с СРК по сравнению как с плацебо [28, 29], так и с миотропными спазмолитиками [33]. Препарат с высокой достоверностью уменьшает частоту и выраженность абдоминальной боли у больных с сочетанной функциональной патологией (в частности, при сочетании синдрома функциональной диспепсии и СРК) [33, 37]. Тримебутина малеат упоминается в Cochrane database of systematic reviews как эффективное средство для купирования абдоминальной боли при СРК [32].

Изучается также возможность применения при различных формах СРК медикаментозных средств, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты **5-аминосалициловой кислоты** — 5-АСК).

В литературе приводятся данные о возможном положительном действии кортикостероидов, но доказательная база в этом плане пока недостаточна [19], а обнаруженные побочные реакции весьма существенны. Кроме того, имеются отдельные сообщения об использовании препаратов 5-АСК, однако в целом судить о их эффективности также не представляется возможным в связи с малым количеством и недостаточно высоким уровнем доказательности проведенных исследований [14, 18].

Заключение

Таким образом, в настоящее время применение новых групп лекарственных препаратов (пробиотики, агонисты периферических опиоидных рецепторов) у больных с СРК получило патогенетическое обоснование.

Вместе с тем механизм развития симптомов у пациентов, страдающих СРК, достаточно сложен. Он включает в себя множество компонентов, таких, например, как снижение глюкокортикоидного ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов, нарушение кишечного микробиома, наличие эмоциональных расстройств, и не вполне ясным остается преобладание того или иного патогенетического пути в формировании клинических проявлений у каждого конкретного пациента.

Возможно, определение клинического эквивалента (комбинация симптомов, анамнез заболевания, особенности его течения, пол, возраст больного и т.д.) ведущего патогенетического механизма (или механизмов) позволит более обоснованно выбирать лекарственный препарат или схему лечения, что будет способствовать существенному повышению эффективности терапии больных.

Список литературы

1. Всемирная гастроэнтерологическая ассоциация: Практические рекомендации. Пробиотики и пребиотики. Май 2008 г.
1. The world gastroenterological association: Practical guidelines. Probiotics and prebiotics. May, 2008.
2. *Гриневиц В.Б.* Хронический запор. Диагностический алгоритм. Форлак в лечении хронических запоров при синдроме раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):84-6.
2. *Grinevich V.B.* Chronic constipation. Diagnostic algorithm. Forlak in treatment of chronic constipations at irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):84-6.
3. *Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* Сравнительная эффективность Флорасана-Д и Резолора в лечении больных с обстипационным вариантом синдрома раздраженного кишечника. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол (в печати).
3. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu.* Comparative assessment of efficacy of Florasan-D and Resolor in treatment of obstipational variant of irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol (in press).
4. *Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю.* Сравнительная эффективность Флорасана-Д и Энтеролора в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника (в печати).
4. *Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Poluektova Ye.A., Kuchumova S.Yu.* Comparative assessment of efficacy of Florasan-D and Enterol in treatment of diarrheal variant of irritable bowel syndrome (in press).
5. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Белхушет С.* Синдром раздраженного кишечника как биопсихосоциальное заболевание. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2003; 6:2-10.
5. *Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Belkhushet S.* Irritable bowel syndrome as biopsychosocial disease. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2003; 6:2-10.
6. *Ивашкин В.Т., Шептулин А.А.* Избранные лекции по гастроэнтерологии. М.: МЕДпресс, 2001.
6. *Ivashkin V.T., Sheptulin A.A.* Selected lectures on gastroenterology. M.: MEDpress, 2001.
7. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общей ред. А.Г. Гилмана: Пер. с англ. М.: Практика 2006:447-84.
7. *Goodman and Gilman's.* The pharmacological basis of therapeutics/ general ed.: A.G.Gilman: English transl. M.: Practice 2006:447-84.
8. *Корниенко Е.А.* Современные принципы выбора пробиотиков. Детские инфекции 2007; 3:64-9.
8. *Korniyenko Ye.A.* Up-to-date principles of probiotics choice. Pediatric infections 2007; 3:64-9.
9. Материалы четвертой Российской гастроэнтерологической недели. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1998; 8(5).
9. Reports of the Fourth Russian gastroenterological week. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1998; 8(5).
10. *Полуэктова Е.А.* Некоторые особенности патогенеза, клиники, диагностики и лечения больных с синдромом раздраженного кишечника: Дис. канд. мед. наук. М., 2002.
10. *Poluektova Ye.A.* Features of pathogenesis, clinical presentation, diagnostics and treatment of patients with irritable bowel syndrome: MD degree thesis. M., 2002.

11. Полуктова Е.А. Опыт применения дицетела при лечении больных с синдромом раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):82-4.
11. Poluektova Ye.A. Application of dicetel at treatment of patients with irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):82-4.
12. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
12. Kharkevich D.A. Pharmacology. M.: Geotar-Media, 2010.
13. Шептулин А.А. Диарейный синдром. Современная классификация. Смекта в лечении диареи при синдроме раздраженной кишки. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 1999; 9(4):86-8.
13. Sheptulin A.A. Diarrhea syndrome: modern classification. Smecta in treatment of diarrhea at irritable bowel syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 9(4):86-8.
14. Andrews C.N., et al. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters faecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34(3):374-83.
15. Chey D.W. IBS: Evidence-based approach to treatment. AGA postgraduate course, May 17-18, 2003:23-6. Talley N.J. New and emerging treatment for the functional GI disorders. AGA postgraduate course, May 18-19, 2002:35-41.
16. Clarke G., Cryan J.F., Dinan T.G., Quigley E.M. Review article: probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome-focus on lactic acid bacteria. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35:403-13.
17. Clarke G., McKernan D.P., et al. A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome. Front Pharmacol 2012; 3:90.
18. Corinaldesi R., et al. Effect of mesalazine on mucosal immune biomarkers in irritable bowel syndrome: a randomized controlled proof-of-concept study. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30(3):245-52.
19. Crentsil V. Will corticosteroids and other anti-inflammatory agents be effective for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome? Med Hypotheses 2005; 65(1):97-102.
20. Drossman D.A., McKee D.C., Sandier R.S., et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. Gastroenterology 1988; 95:701-8.
21. Drossman D.A., Thompson W.G. I irritable bowel syndrome: a graduated, multicomponent treatment approach. Ann Intern Med 1992; 116:1009-16.
22. Floch M.H., Walker W.A., Madsen K., Sanders M.E., Macfarlane G.T., Flint H.J., Dieleman L.A., Ringel Y., Guandalini S., Kelly C.P., Brandt L.J. Recommendations for probiotic use-2011 update. J Clin Gastroenterol 2011; 45:168-71.
23. 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; 58(3):367-78.
24. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. Regulatory Peptides 2009; 155(1-3):11-3.
25. Hosseini A., Nikfar S., Abdollahi M. Probiotics use to treat irritable bowel syndrome. Expert Opin Biol Ther 2012; 12:1323-34.
26. Hoveyda N., et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. BMC Gastroenterol 2009; 9:15.
27. Ki Cha B., Mun Jung S., Hwan Choi C., et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Gastroenterol 2012; 46:220-7.
28. Lee S., Kim I., Song J., et al. Clinical trial of polybutine (trimebutine maleate) in patients with irritable colon syndrome. Newcastle Med J (Seoul) 1981; 24:52-9.
29. Lüttecke K. A trial of trimebutine in spastic colon. J Int Med Res 1978; 6(2):86-8.
30. Moayyedi P., Ford A., et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. Gut 2010; 59:325-32.
31. Rothstein R.D. Irritable bowel syndrome. Med Clin North Am 2000; 84(5):1247-57.
32. Ruepert L., Quartero A.O., et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. The Cochrane database of systematic reviews 2011; 8: CD003460.
33. Schaffstein W., Panijel M., Luetkecke K. Comparative safety and efficacy of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome a multicenter double blind study. Curr Ther Res 1990; 47(1):136-45.
34. Steer T., Carpenter H., Tuohy K., Gibson G.R. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. Nutr Res Rev 2000; 13:229-54.
35. Urbanska A.M., Bhathena J., Martoni C., Prakash S. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc (Min/+) mice. Dig Dis Sci 2009; 54:264-73.
36. Whorwell P.J., Altringer L., Morel J., et al. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. Am J Gastroenterol 2006; 101:1581-90.
37. Zhong Y.Q., et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2007; 46(11):899-902.