

**СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА:  
РОЛЬ АКТУАЛЬНЫХ ПРАКТИЧЕСКИХ  
РЕКОМЕНДАЦИЙ В ПРОФИЛАКТИКЕ И  
ЛЕЧЕНИИ РЕЗИСТЕНТНЫХ ФОРМ**

Губонина Ирина Владимировна, к.м.н., доцент  
кафедры ТУВ-2 ВМА им.С.М. Кирова

# Синдром раздраженного кишечника (СРК) –

- функциональное кишечное расстройство, в основе которого лежит взаимодействие двух основных патогенетических механизмов: психосоциального воздействия и сенсоромоторной дисфункции, т.е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности
- **NB!** Без структурных или биохимических изменений ЖКТ

В Римских критериях 2016 г. сформулирована парадигма патогенеза ФГИР как следствие стрессового воздействия с нарушениями связей по оси «мозг–кишечник», в том числе на уровне иммунной регуляции.

Таблица 2

**Двунаправленная коммуникационная сеть**

<b>Ось «нейроэндокринная система — кишка»</b>	<b>Ось «кишка — нейроэндокринная система»</b>
Центральная нервная система (кора головного мозга, лимбическая система, ядра таламуса, ретикулярная формация, спинной мозг) Парасимпатические и симпатические афферентные и эфферентные нервные пути Нейроэндокринная система кишечника Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (кортизол)	Эпителиальные клетки Гладкие мышечные волокна Интерстициальные клетки Кахаля Энтерохромаффинные клетки (серотонин 5-НТ, семейство хромогранинов) Иммунные клетки Микробиота

Таблица 3

**Некоторые важные патогенетические механизмы СРК**

<b>Нарушение функционирования оси «головной мозг — кишка»</b>		
<b>Кортикотропин-релизинг-фактор (CRF)</b> Активирует CRF-1 рецепторы → усиление моторики при стрессе Провоспалительная активность → увеличение синтеза ИЛ-1 и ИЛ-2 Усиление ответа на эндотоксины Повышение уровня кортизола и адреналина Повышение сенситивности кишечных нервов	<b>Активация энтеральной нервной системы</b> Избыточное высвобождение нейротрансмиттеров → нарушение перистальтики Повышенная дегрануляция тучных клеток → нарушение серотонинового сигнального каскада Дисбаланс синтеза провоспалительных и воспалительных медиаторов Повышение проницаемости кишечного барьера	<b>Изменение микробиоты</b> Нарушение местного иммунитета Экспрессия синтеза нейротрансмиттеров (серотонин, ГАМК, гистамин, ацетилхолин, мелатонин и др.) Нарушение слизистого барьера и микробной биопленки Модуляция кишечной чувствительности афферентных волокон

# РЕЗИСТЕНТНЫЙ СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

Составляет 6–17 % всех случаев СРК  
(неэффективность терапии длительностью более  
6 недель)

К предрасполагающим факторам развития:

- ✓ женский пол,
- ✓ наличие ипохондрии
- ✓ неблагоприятные жизненные события на протяжении года, предшествующего заболеванию

# ПРИЧИНЫ «РЕЗИСТЕНТНОСТИ» СРК

- Постинфекционные формы СРК
- Избыточные бактериальный рост тонкой кишки
- Частые командировки со сменой часовых поясов. Частые перелеты
- Недодиагностика воспалительных заболеваний кишечника, хологенной диареи, непереносимости углеводов, микроскопических форм колитов, целиакии ...  
психические/психологические расстройства

# ПРИЧИНЫ «РЕЗИСТЕНТНОСТИ» СРК

Сопутствующие психологические состояния, которые могут включать:

- Тревожность
- Депрессию
- Соматизацию
- Ипохондрию
- Катастрофизацию



# ТЕСТЫ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ

- Тест на Чувство Когерентности (SOC) используется для выявления пациентов, которым может помочь когнитивная поведенческая терапия.
- Госпитальная Шкала Тревожности и Депрессии (HADS). Это – простой опросник из 14 пунктов для измерения уровня тревожности и депрессии

# ТЕСТЫ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ОТКЛОНЕНИЙ

- Опросник по Здоровью Пациента (PHQ-15).  
Опросник из 15 пунктов, который помогает идентифицировать множественные соматические симптомы (соматизацию)

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВСЕМИРНОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

- **Каскадные варианты для диагноза резистентной СРК в зависимости от ресурсов:**
- Уровень обширных ресурсов
- Уровень средних ресурсов
- Уровень ограниченных ресурсов



Каскады ВГО: иерархический набор диагностических, терапевтических вариантов и вариантов ведения для борьбы с риском и заболеванием, разделенных в зависимости от доступных ресурсов

Сентябрь 2015

# УРОВЕНЬ ОБШИРНЫХ РЕСУРСОВ ДИАГНОСТИКА

- Анамнез, физикальный осмотр, исключение тревожных симптомов, оценка психологических факторов.
- Клинический анализ крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) или С-реактивный белок (СРБ), исследование кала (лейкоциты, яйца глист, паразиты, скрытая кровь).
- SeHCAT-тест (тест с применением  $^{75}\text{Se}$ -гомохолилтаурина; инкорпорирующий селен-75) для исследования мальабсорбции желчной кислоты и измерения потерь запаса желчной кислоты.
- Функция щитовидной железы.

# УРОВЕНЬ ОБШИРНЫХ РЕСУРСОВ ДИАГНОСТИКА

- Антитела к тканевой трансглутаминазе (ТТГ) для скрининга на целиакию.
- Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и дистальная биопсия 12-перстной кишки у пациентов с диареей для исключения целиакии, тропического спру, гиардиаза,
- Колоноскопия и биопсия.
- Фекальный маркер воспаления (например, кальпротектин или лактоферрин) для дифференциального диагноза СРК и ВЗК
- Водородный дыхательный тест на непереносимость лактозы и избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике (СИБР)

# УРОВЕНЬ СРЕДНИХ РЕСУРСОВ ДИАГНОСТИКА

- Анамнез, физикальный осмотр, исключение тревожных симптомов, оценка психологических факторов
- Клинический анализ крови, СОЭ или СРБ, исследования кала, функция щитовидной железы
- Сигмоидоскопия\* ЭГДС

# УРОВЕНЬ ОГРАНИЧЕННЫХ РЕСУРСОВ ДИАГНОСТИКА

- Анамнез, физикальный осмотр, исключение тревожных симптомов, оценка психологических факторов
- Клинический анализ крови, ЭГДС и исследования кала

Как не ошибиться с  
постановкой диагноза СРК?

## ВАЖНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ИЗ АНАМНЕЗА:

- Непреднамеренная потеря веса
- Кровь в стуле
- Семейный анамнез:
  - Колоректальных новообразований
  - Целиакии
  - Воспалительной болезни кишечника
- Лихорадка, сопровождаемая болями внизу живота
- Связь с менструацией

## ВАЖНЫЕ ПРЕДУПРЕЖДАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ИЗ АНАМНЕЗА:

- Связь с:
  - — Лекарственной терапией
  - — Приемом пищи, непереносимость который уже известна (особенно молока), искусственных заменителей сахара, диетических продуктов или алкоголя
  - — Посещением (суб-)тропиков

# История упорядочивания критериев диагностики СРК

- 1988 год IX Всемирный конгресс гастроэнтерологов в Риме
  - Предложен и утвержден термин СРК
  - Создан комитет по функциональным заболеваниям ЖКТ
  - Установлены критерии диагностики и лечения СРК (римские критерии I)
- 1999 год Римские критерии II
- 2006 год Римские критерии III
- 2016 год Римские критерии IV

# Римская классификация функциональных расстройств органов пищеварения (1999 год)

- С. Функциональные кишечные расстройства
  - С1. **Синдром раздраженного кишечника**
  - С2. Функциональное вздутие (урчание) живота
  - С3. Функциональный запор
  - С4. Функциональная диарея
  - С5. Неуточненное функциональное кишечное расстройство
- D. Функциональная абдоминальная боль
  - D1. Функциональный абдоминальный болевой синдром
  - D2. Неуточненная функциональная абдоминальная боль
- F. Функциональные аноректальные расстройства
  - F1. Функциональное недержание кала
  - F2. Функциональная аноректальная боль
    - F2а. Синдром леваторов (levator ani)
    - F2b. Прокталгия (приходящая боль в прямой кишки)
  - F3. Диссенергия тазового дна
- G. Функциональные расстройства у детей

# Римская классификация СРК IV (2016 год)

- С1. Синдром раздраженного кишечника
  - СРК с преобладанием запора
  - СРК с преобладанием диареи
  - Смешанная форма СРК
  - Неклассифицируемый СРК (???)

# МКБ-10

- **Синдром раздраженного кишечника (K58)**
- **K58.0 Синдром раздраженного кишечника с диареей**
- **K58.9 Синдром раздраженного кишечника без диареи**

# НЕКОЛОНИЧЕСКИЕ ЖАЛОБЫ, КОТОРЫЕ ЧАСТО СОПРОВОЖДАЮТ СРК:

- Диспепсия — отмечается у 42–87% пациентов с СРК
- Тошнота
- Изжога

# СВЯЗАННЫЕ НЕГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ:

- Боли в спине, мышцах и суставах
- Фибромиалгия
- Головная боль
- Урологические симптомы:
  - Ноктурия
  - Частые позывы к мочеиспусканию
  - Неполное опустошение мочевого пузыря
- Диспареуния у женщин
- Бессонница
- Низкая переносимость лекарственных препаратов в целом

# Римские критерии IV (2016 г, Сан-Диего)

1. Рецидивирующие **боли** в животе (~~дискомфорт~~) по меньшей мере **1 раз в неделю** (~~3 раза в месяц~~),
2. характеризующиеся минимум двумя из следующих признаков:
  - Связаны (~~ослабевают после~~) с дефекацией
  - Связаны с изменением частоты стула
  - Связаны с изменением консистенции стула
- На протяжении последних 3 месяцев, общей продолжительностью не менее 6 месяцев

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

# МАЛЬАБСОРБЦИЯ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ

- **Более 25% пациентов** с СРК-Д страдают мальабсорбцией желчных кислот! (Slattery SA, Niaz O, Aziz Q, Ford AC, Farmer AD. Systematic review with meta-analysis: the prevalence of bile acid malabsorption in the irritable bowel syndrome with diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther 2015;42:3-11)
- изменения энтерогепатической циркуляции, ускорение кишечного транзита и низкий уровень фибробластного фактора роста-19 (FGF19)
- использование терапевтических проб (препаратами, секвестрирующими желчные кислоты)
- исследования концентрации желчных кислот, тест с 23-селено-25-гомотаурохолевой кислотой (SeHCAT) и жидкостная хроматография высокого разрешения (ЖХВР) сывороточного 7- $\alpha$ -ОН-4-холестена-3-один (С4)



# ЦЕЛИАКИЯ

- Иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидуумами и характеризуется наличием широкой комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител (антител к тканевой трансглутаминазе TG2, антител к эндомизию (EMA), **антител к деамидированным пептидам глиадина (DGP)**, наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов и энтеропатии

(ESPGHAN 2012)

# НЕПЕРЕНОСИМОСТЬ ЛАКТОЗЫ

- Симптомы (вздутие, метеоризм, диарея) непосредственно связаны с употреблением молока и молочных продуктов.
- □ Генетические исследования в настоящее время могут выявить дефицит лактазы, это не обязательно означает прогноз непереносимости,
- Диагностика с помощью лактозного водородного дыхательного теста.
- Биохимическое исследование кала – суммарные углеводы

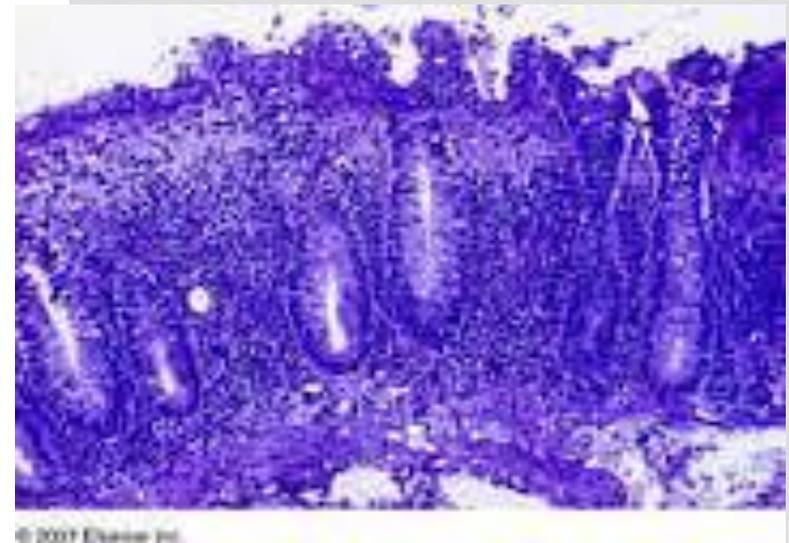
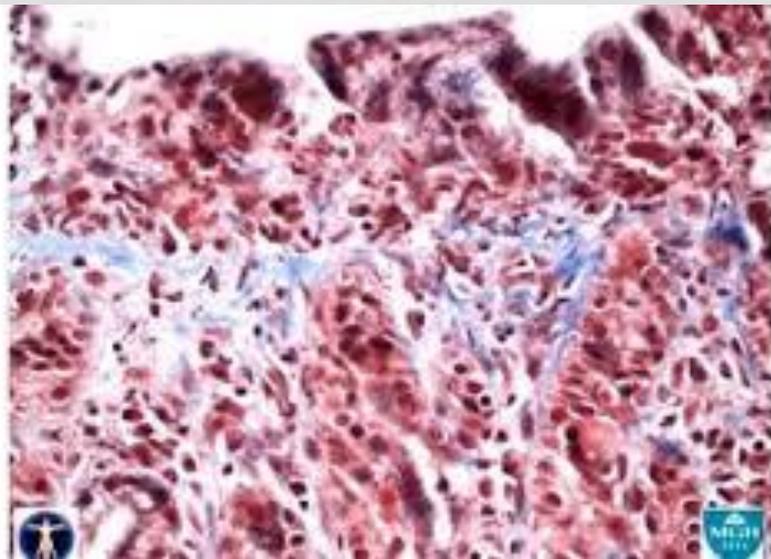
# ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

- Язвенный колит
- Болезнь Крона
- Недифференцированный колит

# МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ КОЛИТЫ: КОЛЛАГЕНОЗНЫЙ КОЛИТ, ЛИМФОЦИТАРНЫЙ КОЛИТ

- Хронические неспецифические воспалительные заболевания кишечника, характеризующиеся диареей без крови, возникающей ежедневно
- Чаще заболевают женщины после 35-40 лет
- Эндоскопические признаки не специфичны
- Характерны гистологические признаки биоптатов толстой кишки
- Нередко сочетаются с другими аутоиммунными заболеваниями

# ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОЛЛАГЕНОЗНОГО И ЛИМФОЦИТАРНОГО КОЛИТОВ



© 2007 Elsevier Inc.

# ОСТРАЯ ИЛИ ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ, ВЫЗВАННАЯ ПРОСТЕЙШИМИ ИЛИ БАКТЕРИЯМИ

## ***Blastocystis hominis*, *Giardia intestinalis* и *Dientamoeba fragilis***

- вызывают СРК-подобные симптомы
- выявляются с помощью гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР)
- альтернативно, микроскопически

Stark D, van Hal S, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Irritable bowel syndrome: a review on the role of intestinal protozoa and the importance of their detection and diagnosis. *Int J Parasitol* 2007;37:11–20.

# РАК ЯИЧНИКА

- Наиболее частые у женщин с раком яичника, следующие симптомы:
  - Увеличенный объем живота
  - Метеоризм
  - Частые позывы на мочеиспускание
  - Боли в тазовой области
- Комбинация метеоризма, увеличения объема живота и урологических симптомов выявлена у 43% женщин с раком яичника, по сравнению с 8% в контрольной популяции.

# ДРУГИЕ ПРИЧИНЫ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА

- □ Колит, связанный с применением нестероидный противовоспалительных препаратов (НПВП).

Редкие причины СРК-подобных симптомов, в первую очередь диареи:

- болезнь Уиппла,
- амилоидоз с поражением кишечника,
- вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса).

Как лечить резистентный  
СРК?

Учитывая, что не существует общего согласия по поводу причин СРК, неудивительно, что **нет и единого метода лечения**, распространенного по всему миру, которое бы универсально подходило всем пациентам с СРК



# Рекомендации по лечению (РК III\*)

- Модификация образа жизни
- Соблюдение диеты
- Психотерапия
- Лекарственная компенсация симптомов

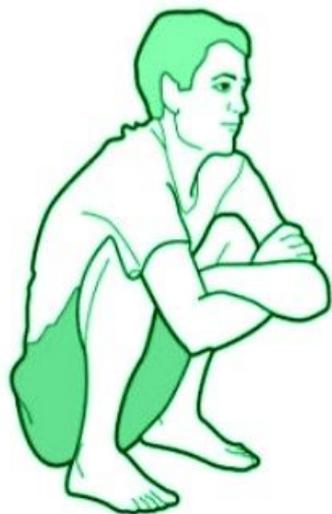
\*Описание лечения СРК впервые появляется в РК III

# ПОДХОДЫ ВРАЧА, КОТОРЫЕ БЛАГОТВОРНО ВЛИЯЮТ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ:

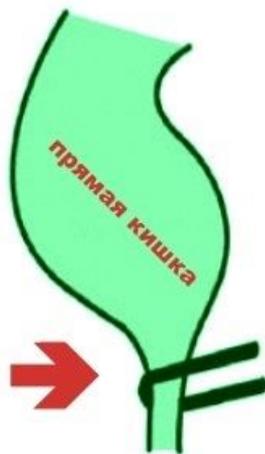
- Признание наличия заболевания
- Информация о СРК для пациента
- Ободрение пациента



# МОДИФИКАЦИЯ ПРОЦЕССА ДЕФЕКАЦИИ ПРИ ЗАПОРЕ



**Поза орла  
запор победит**



**аноректальный  
угол тупой и кишка  
выпрямляется**



**сидячее положение  
усугубляет запор**



**аноректальный угол  
прямой или острый**



# ВЫЯВИТЬ

Неправильные пищевые привычки:

- — Нерегулярный или неадекватный прием пищи
- — Недостаточный прием жидкости
- — Недостаточный/Избыточный прием клетчатки
- — Одержимость пищевой гигиеной

# ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИЕТЕ И АКТИВНОСТИ:

- диета, богатая клетчаткой (когда это возможно),
- регулярный прием пищи,
- прием достаточного количества жидкости
- достаточная физическая активность

! Но, за исключением клетчатки, **нет адекватных доказательств** того, что вышеперечисленное прямо влияет на исход СРК



## ДИЕТА, БОГАТАЯ КЛЕТЧАТКОЙ, ИЛИ ПРЕПАРАТЫ УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЕМ СТУЛА (НАПРИМЕР, ПСИЛЛИУМ)

- Но! Нерастворимая клетчатка может усиливать симптомы и не давать облегчения
- Побочные эффекты: вздутие, растяжение, метеоризм и спазмы появляются если увеличение ее количества в пище происходит не постепенно

**Пищевые волокна** — сумма полисахаридов и лигнина, которые не перевариваются эндогенными секретами ЖКТ

По степени микробной ферментации в толстой кишке:

**Почти или полностью ферментируемые:** пектин, камеди, слизи, гемицеллюлозы, инулин

**Частично ферментируемые:** целлюлоза, гемицеллюлоза

**Неферментируемые:** лигнин

# ЖЕНЩИНА, ВОЗРАСТ 31-50 ЛЕТ

По рекомендации Министерства здравоохранения  
дневная норма пищевых волокон для вас составляет

**30 грамм**

Для того чтобы получить необходимое количество пищевых волокон в день,  
вам нужно съесть как минимум:

Пример дневного меню в соответствии с рекомендуемым количеством  
пищевых волокон

- ✓ ломтик хлеба из цельной муки (1.7 гр.)
- ✓ 1/3 стакана отварного белого риса (0.6 гр.)
- ✓ 1 стакан дыни (1.4 гр.)
- ✓ 5 шт. чернослива (3 гр.)
- ✓ 1 стакан изюма (5.4 гр.)
- ✓ 1 стакан отварной чечевицы (15.6 гр.)
- ✓ 28 шт. жаренного арахиса (2.3 гр.)



# ПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН ЖИТЕЛЯМИ РАЗНЫХ СТРАН

Страна	Кол-во пищевых волокон, г/сут	Страна	Кол-во пищевых волокон, г/сут
Австралия	22	Польша	33-36
Австрия	26-31	Португалия*	45-50
Великобритания	22-23	Россия	24-26
Германия	27-29	Сингапур	29
Греция* **	44-45	США	23-25
Дания	24-26	Франция	29
Израиль**	36	Чехия, Словакия	24-26
Испания**	36	Чили* **	35-36
Италия	34-35	Швейцария	26-28
Мексика* **	40-47	Швеция	22-24
Нидерланды	24-25	Югославия	28-44
		Япония	28-32

\* Невысокая встречаемость рака толстой кишки и синдрома раздраженной толстой кишки

\*\* Невысокая встречаемость дисбактериоза кишечника алиментарного генеза

# ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ КЛЕТЧАТКИ В РАЦИОНЕ

- диета с добавлением **ПИЩЕВЫХ ВОЛОКОН** (Эубикор).



# ПРИ НЕДОСТАТОЧНОМ КОЛИЧЕСТВЕ КЛЕТЧАТКИ В РАЦИОНЕ

- Отруби в рацион следует вводить постепенно в течение 2–4 недель (от 5–10 г до 20–30 г в день).
- Суточную дозу отрубей (2–4 столовые ложки) можно запарить крутым кипятком, можно добавлять в пищу.
- Рекомендуется отруби добавлять в супы, каши, овощные блюда, употреблять с кисломолочными продуктами. Важно достаточное количество жидкости (не менее 1/2 стакана на 5 г отрубей)



# НИЗКО-FODMAP ДИЕТА

- Диета со сниженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) уменьшает абдоминальную боль и вздутие живота,
- !Но долговременные эффекты и безопасность низко-FODMAP неизвестны



# НИЗКО-FODMAP ДИЕТА

## Углевод

## Блюда нельзя

## Блюда можно

Лактоза

Молоко, творог, сливочный сыр, сметана и мороженое

безлактозное молоко, овсяное/ рисовое /соевое молоко безлактозный йогурт. твердые сорта сыра, бри и камамбер. оливковое масло взамен сливочного

Фруктоза

Яблоки. груши, арбуз, концентрированные фруктовые соки и сухофрукты

бананы, черника, клубника, клюква, виноград, апельсин, лимон, лайм, киви и дыня

Углеводы в овощах

брокколи, цветная капуста, белокочанная капуста, особенно квашеная. артишок, брюссельская капуста, спаржа

баклажаны, зеленая фасоль, сельдерей, морковь, шпинат, сладкий картофель, ямс, кабачок и тыква

# НИЗКО-FODMAP ДИЕТА

<b>Углевод</b>	<b>Блюда нельзя</b>	<b>Блюда можно</b>
Углеводы бобовых	Бобы, горох, чечевица и соя	рис, овес, просо, киноа и тапиока
Полиолы (подсластители)	заменители сахара, которые содержатся в жевательной резинке без сахара и конфетах, в их числе сорбит (сорбитол), маннит (маннитол), мальтоза и ксилит (ксилитол).	Подсластители на основе аспартама, цикламата
мед	мед	кленовый сироп, патока

# Аглютенновая диета (РК IV NEW!)

- Даже при отрицательных серологических маркерах целиакии (*non-celiac gluten hypersensitivity*)
- **Исключить** продукты, содержащие глютен:
  - Хлебобулочные изделия
  - Мучные изделия
  - Макароны изделия

# ПРОДУКТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОПОРОЖНЕНИЮ КИШЕЧНИКА

- **черный хлеб, хлеб, содержащий значительное количество отрубей, крупы гречневая, ячневая, овсяная, сырые овощи и фрукты, сухофрукты, особенно чернослив, курага, урюк**
- **сладкие блюда, кисели и компоты (особенно из крыжовника, черной смородины, сливы, клюквы)**
- **продукты в холодном виде**

# **ПРОДУКТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОПОРОЖНЕНИЮ КИШЕЧНИКА**

- **мясо с большим количеством соединительной ткани**
- **соленья, маринады, сельдь и другие сорта соленой рыбы, копчености, закусочные консервы**

# **ПРОДУКТЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОПОРОЖНЕНИЮ КИШЕЧНИКА**

- **минеральные воды, соки, квас, жиры, сметана, сливки,**
- **кисломолочные продукты - простокваша, ацидофильное молоко с высокой кислотностью, однодневный кефир**
- **белые виноградные вина**

# **ПРОДУКТЫ, ЗАДЕРЖИВАЮЩИЕ ОПОРОЖНЕНИЕ КИШЕЧНИКА**

- **продукты содержащие танин : черника, крепкий черный чай, какао, натуральные красные вина**
- **пища в протертом виде, вещества вязкой консистенции (слизистые супы, протертые каши, особенно манная и рисовая)**
- **теплые и горячие блюда**

# ИНДИФФЕРЕНТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

- нежирное мясо и рыба в рубленном или приготовленном на пару виде (кнели, суфле, фрикадельки, котлеты, пюре), отварная нежирная рыба
- пшеничный хлеб из высших сортов муки (черствый), сухари
- свежеприготовленный пресный творог

# Лекарственная терапия симптомов СРК (РК IV)

Симптом	Препарат	Доза
Обстипация	Полиэтиленгликоль	17-34 г/сут
	Любипростон*	8 мкг 2 р/сут
	С-линаклотид*	290 мкг 4 р/сут
Диарея	Лоперамид	2-4 мг/сут
	Колестирамин**	9 мг 2 р/сут
	Колестипол**	2 мг 3 р/сут
Боли, метеоризм	Пробиотики (любые)	
	Спазмолитики	
	Антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин)	10-50 мг/сут 25-100 мг/сут

\* На этапе получения регистрации в РФ

\*\*Препараты, связывающие желчные кислоты

# ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛИ В ЖИВОТЕ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

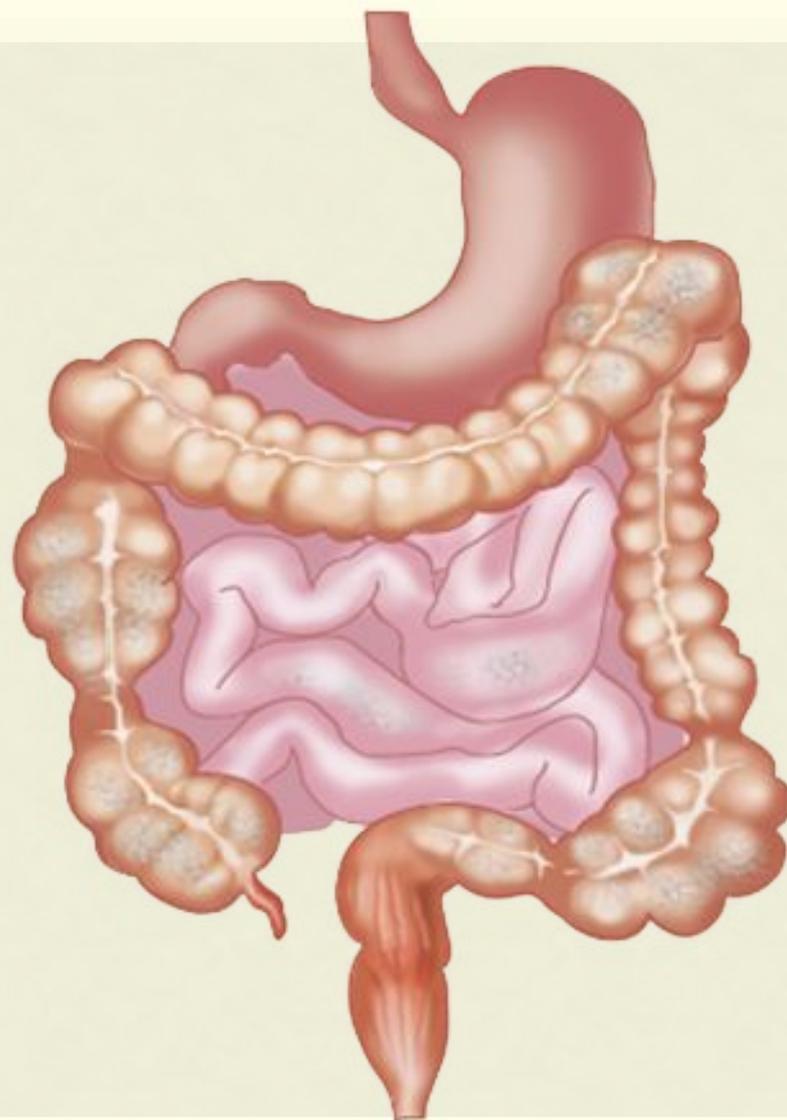
- Альверин/Симетикон (I A)
- Гиосцина бутилбромид (I A)
- Мебеверин (I A)
- Пинаверия бромид (I A)

## ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АЛЬБЕРИНА ЦИТРАТА (В ТОМ ЧИСЛЕ В КОМБИНАЦИИ С СИМЕТИКОНОМ)

Автор, год	Страна
Tudor G.J., 1986	Великобритания
Danne O. и соавт., 1996	Франция
Barthet M. и соавт., 1996	Франция
Manzano Sosa B. и соавт., 2005	Мексика
Головенко О.В. и соавт., 2009	Россия
Ткаченко Е.И. и соавт., 2008	Россия
Wittmann T. и соавт., 2010	Венгрия
Полуэктова Е.А. и соавт.	Россия
Ducrotte P. и соавт., 2013	Франция
Wang X. и соавт., 2014	Китай

# МЕТЕОСПАЗМИЛ ДЕЙСТВУЕТ НА ОБЕ ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БОЛИ

МЕТЕОСПАЗМИЛ



# MASTER STUDY

## МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

МЕТЕОСПАЗМИЛ



### Стратегия А (Метеоспазмил® по требованию)

- Прием в среднем: 1 день / 2 (54,4% от общего кол-ва дней)
- Средняя доза: 2,8 капс / день
- Средняя продолжительность приема: 22 дня/месяц (M1), 13 дней/месяц (M4 и M6 )

### Стратегия Б (привычная терапия)

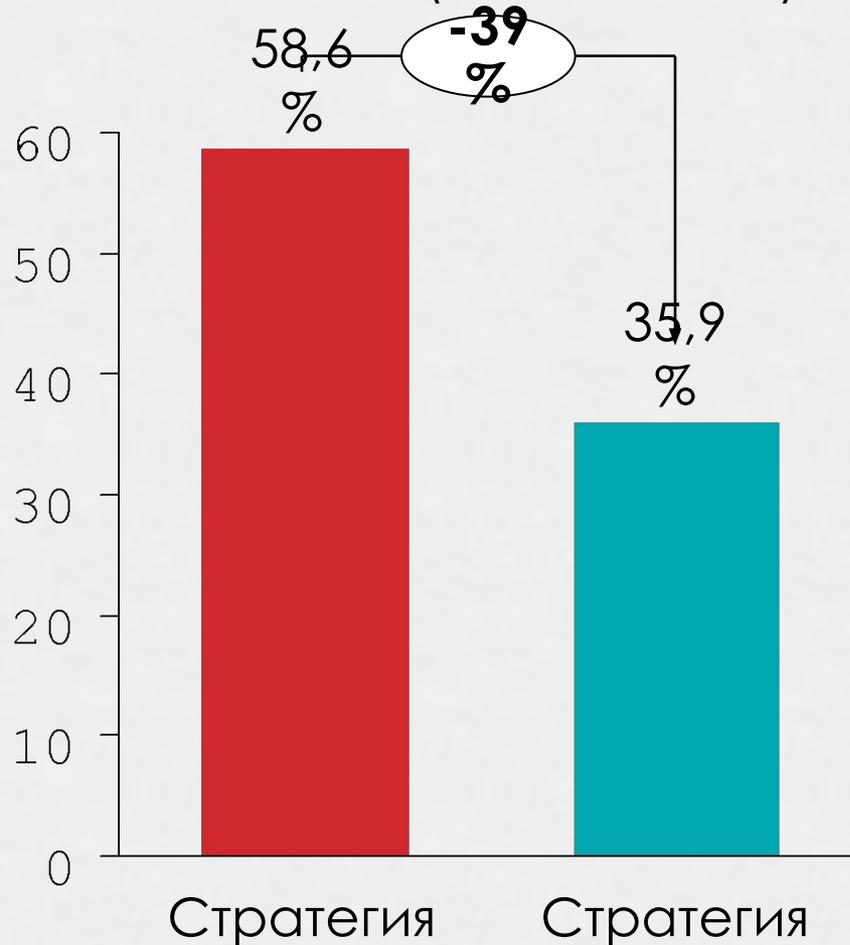
- Спазмолитики (монотерапия или в комбинации): 93% пациентов
- Спазмолитики (монотерапия): 58,4% пациентов; как правило длительное лечение

Тримебутин	37 %
Симетикон/Флороглуцин	31 %
Флороглуцин	24 %
Пинаверий	16 %
Мебеверин	8 %

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТЕОСПАЗМИЛА ПРИВОДИТ К СНИЖЕНИЮ ТЯЖЕСТИ СИМПТОМОВ СРК БОЛЕЕ ЧЕМ В 58% СЛУЧАЕВ



Влияние на снижение тяжести симптомов СРК (шкала Francis)

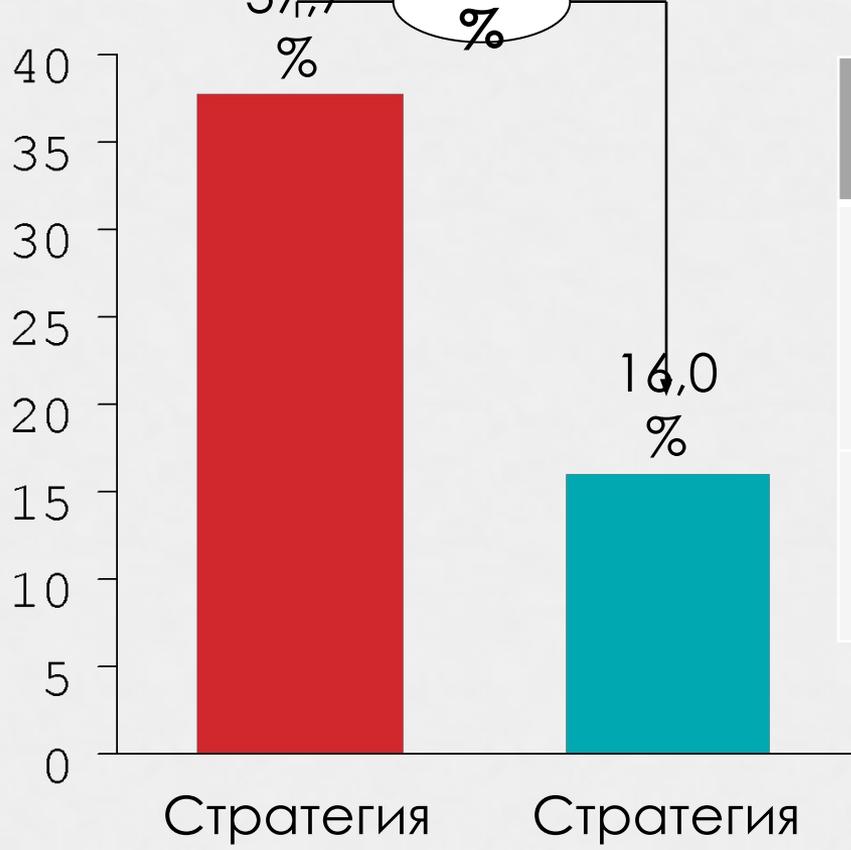


# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТЕОСПАЗМИЛА ПРИВОДИТ К БОЛЕЕ СТОЙКОЙ РЕМИССИИ (БОЛЕЕ ЧЕМ В 2 РАЗА!)



Ремиссия (шкала Francis < 75)

(% пациентов)



Последнее посещение	А	Б	p
Отсутствие абдоминальной боли (% пациентов)	36,9	15,5	0,0008
Отсутствие вздутия (% пациентов)	32	10	0,0001

\*Ducrotte P, Grimaud J, Dapoigny M, Personnic S, Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. Int J Clin Pract. 2014 Feb;68(2):245-54.

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТЕОСПАЗМИЛА СНИЖАЕТ СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ В 2 РАЗА

Прямые  
затраты

Стратегия	Стоимость в день (€)
А : Метеоспазмил® (по требованию)	0,46
Б	0,81

Общая  
стоимость

Стратегия	Стоимость в день (€)
А : Метеоспазмил® (по требованию)	0,46
Б	0,94

1 капсула Метеоспазмила заменяет 1 таблетку спазмолитика и 8 капсул пеногасителя<sup>1</sup>

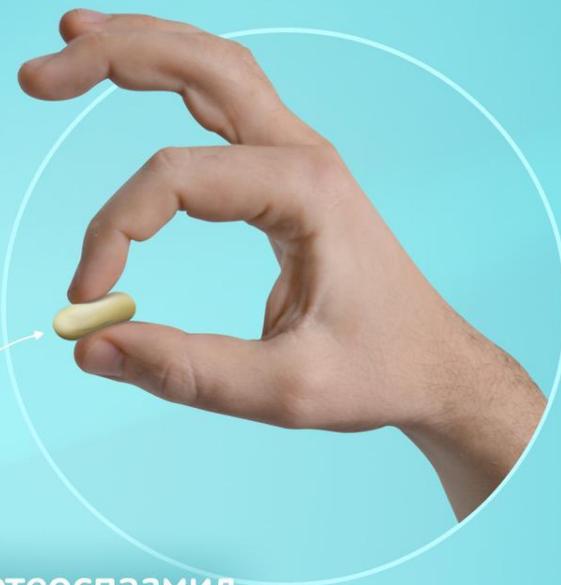
МЕТЕОСПАЗМИЛ



Пеногаситель  
40 мг - 8 капсул



=



Спазмолитик  
1 таблетка

Метеоспазмил  
Альверин, 60 мг  
Симетикон, 300 мг

Метеоспазмил - **единственная** в России комбинация спазмолитика и оптимальной дозы пеногасителя для **комплексного лечения** абдоминальной боли



# Лекарственная терапия симптомов СРК (РК IV)

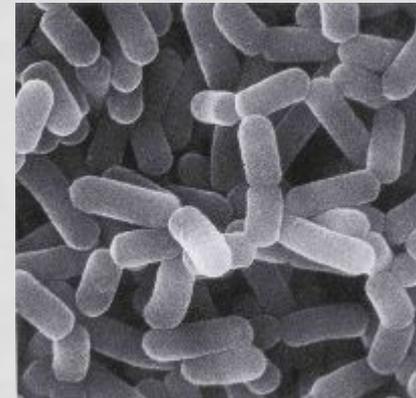
Симптом	Препарат	Доза
Обстипация	Полиэтиленгликоль	17-34 г/сут
	Любипростон*	8 мкг 2 р/сут
	С-линаклотид*	290 мкг 4 р/сут
Диарея	Лоперамид	2-4 мг/сут
	Колестирамин**	9 мг 2 р/сут
	Колестипол**	2 мг 3 р/сут
Боли, метеоризм	Пробиотики (любые)	
	Спазмолитики	
	Антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин)	10-50 мг/сут 25-100 мг/сут

\* На этапе получения регистрации в РФ

\*\*Препараты, связывающие желчные кислоты

**ПРОБИОТИКИ** – ЭТО НЕПАТОГЕННЫЕ ДЛЯ  
ЧЕЛОВЕКА МИКРООРГАНИЗМЫ, КОТОРЫЕ  
СПОСОБНЫ ВОССТАНАВЛИВАТЬ НОРМАЛЬНУЮ  
МИКРОФЛОРУ ОРГАНОВ, А ТАКЖЕ ГУБИТЕЛЬНО  
ВОЗДЕЙСТВОВАТЬ НА ПАТОГЕННЫЕ И УСЛОВНО-  
ПАТОГЕННЫЕ БАКТЕРИИ (ВОЗ 2012)

- **Лактобактерии** (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. lactis*, *L. reuteri*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. johnsonii*, *L. gasseri*);
- **Бифидобактерии** (*B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*, *B. adolescentis*);
- Непатогенные разновидности ***Escherichia Coli***;
- Непатогенные разновидности ***Bacillus*** (*B. subtilis*);
- Непатогенные разновидности ***Enterococcus*** (*Enterococci faecium*, *E. salivarius*);
- **Молочнокислый стрептококк** (*Str. thermophilus*);
- Дрожжевые грибки ***Saccharomyces boulardii***



# ЭФФЕКТ ПРОБИОТИКОВ ПРИ СРК, ВЫСОКО ШТАММ-СПЕЦИФИЧЕН

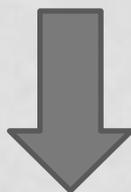
- **Bifidobacterium lactis** DN-173010 и пробиотический коктейль **VSL#3** эффективны при вздутии, метеоризме и растяжении живота
- **Bifidobacterium infantis** 35624 – уменьшение вздутия живота
- **Bifidobacterium lactis** DN-173010 показал способность к ускорению желудочно-кишечного транзита и увеличению частоты стула у пациентов с СРК-3

# ПРОБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС (ПРОБИОЛОГ®):

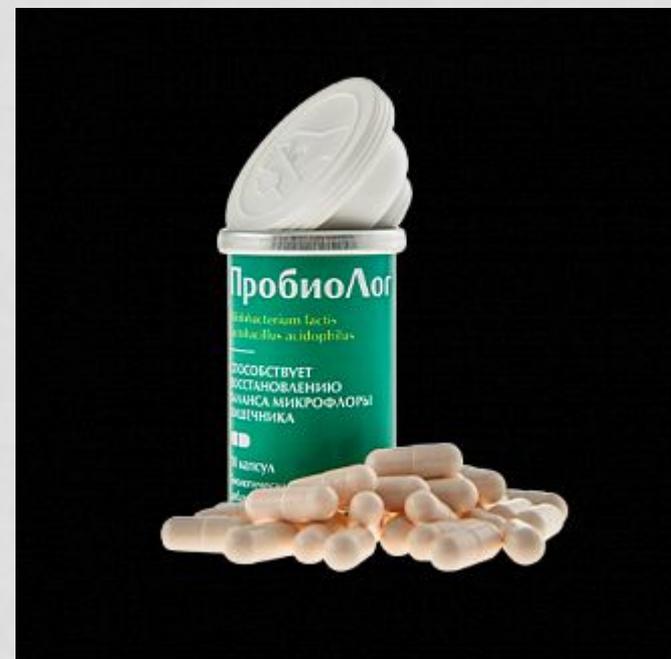
❖ *Bifidobacterium lactis Bb-12*®

❖ *Lactobacillus acidophilus La-5*®

1 миллиард КОЕ в каждой  
капсуле



**1-2 капсулы в день**

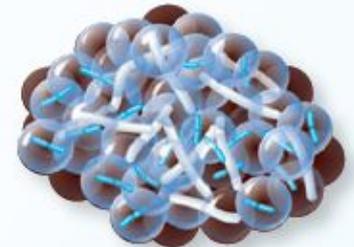


# ПРОБИОТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС (ПРОБИОЛОГ®): УНИКАЛЬНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЗАЩИТЫ БАКТЕРИЙ: КИСЛОУСТОЙЧИВАЯ МАТРИЦА

Растительная капсула  
растворяется в желудке



Бактерии остаются под защитой  
матрицы (оболочка из  
полисахаридов превращаются в  
кислотоустойчивый гель при  
контакте с HCL)



При щелочном pH в  
кишечнике гель  
растворяется, высвобождая  
ЖИВЫХ бактерий.



**73% живых бактерий после 1 часа  
в кислой среде (pH=1,7)**

# ОБЩАЯ СИМПТОМАТИКА РЕЗИСТЕНТНОЙ СРК

- Слабительные.
- Антидиарейные препараты
- Рифаксимин

# Лекарственная терапия симптомов СРК (РК IV)

Симптом	Препарат	Доза
Обстипация	Полиэтиленгликоль	17-34 г/сут
	Любипростон*	8 мкг 2 р/сут
	С-линаклотид*	290 мкг 4 р/сут
Диарея	Лоперамид	2-4 мг/сут
	Колестирамин**	9 мг 2 р/сут
	Колестипол**	2 мг 3 р/сут
Боли, метеоризм	Пробиотики (любые)	
	Спазмолитики	
	Антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин)	10-50 мг/сут 25-100 мг/сут

\* На этапе получения регистрации в РФ

\*\*Препараты, связывающие желчные кислоты

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ: СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ОБЪЕМ КИШЕЧНОГО СОДЕРЖИМОГО

- метилцеллюлоза (в БАДах),
- псиллиум (семена подорожника) МУКОФАЛЬК, ФИТОМУЦИЛ
- макроголь (ФОРЛАКС)

## **Лечебное действие:**

- - увеличение объема кишечного содержимого и его размягчение;
- стимуляция моторной и эвакуаторной функций толстой кишки;
- стимуляция желчеотделения;
- снижение чувства голода;

## **НО:**

- - требует большого количества выпиваемой жидкости
- - вызывает умеренное вздутие живота

# ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОГОЛЯ

- Безопасен (дети с 6 мес и беременные)
- Возможность длительного приема без эффекта привыкания
- Физиологическое регулирование опорожнения кишечника (24-48 часов)
- Приятный вкус 😊



# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ: СРЕДСТВА, РАЗМЯГЧАЮЩИЕ СТУЛ

докузат натрия (Норгалакс)

натрия лаурилсульфоацетат (Микролакс)

**Лечебное действие:** Мини-клизма (тюбик с наконечником) , эндоскопические обследования нижних отделов толстой кишки (подготовка)

## **НО:**

- Нельзя использовать длительно
- Геморрой (в стадии обострения), трещины заднего прохода

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ: ОСМОТИЧЕСКИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

- лактулоза (Дюфалак, Трансулоза, Лактусан, Нормазе), сорбитол

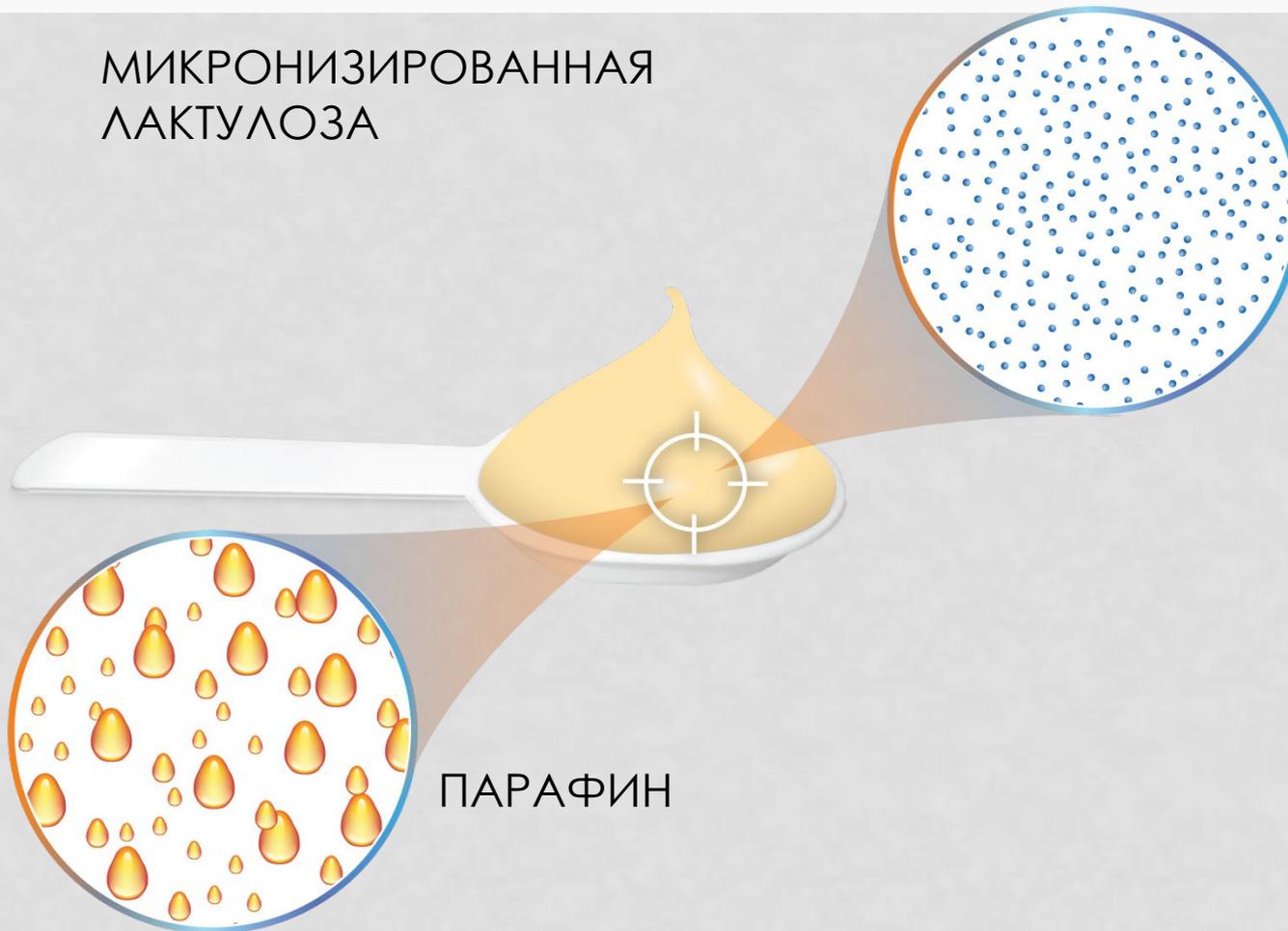
**Лечебное действие:** не всасываются, увеличивают объем каловых масс и способствуют ускорению акта дефекации

**НО:**

- Непредсказуемый эффект
- Необходимость подбора индивидуальных доз
- Вызывает метеоризм

# ТРАНСУЛОЗА - СЛАБИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

МИКРОНИЗИРОВАННАЯ  
ЛАКТУЛОЗА



ПАРАФИН

# ИННОВАЦИЯ В ПРОИЗВОДСТВЕ

**МИКРОНИЗАЦИЯ ЛАКТУЛОЗЫ** позволяет сохранить высокое осмотическое действие при меньшей дозировке. Не вызывает метеоризм. Каждая микрочастица расщепляется бактериями, не происходит брожения нерасщеплённых остатков

**ПАРАФИН** обеспечивает быстрое наступление эффекта ( через 6-8 часов), размягчает содержимое кишечника и обеспечивает «эффект скольжения»

# КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО

% пациентов с хорошим и очень хорошим эффектом



Результаты статистически достоверны ( $p < 0,05$ )

Трансулоза на **23%** эффективнее раствора лактулозы

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ: СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

- бисакодил, пикосульфат натрия (Гутталакс), растительные средства, такие как: листья сенны, касторовое масло, корень ревеня, плоды жостера, кора крушины – таблетки, капли, свечи, травяные сборы

## **Лечебное действие:**

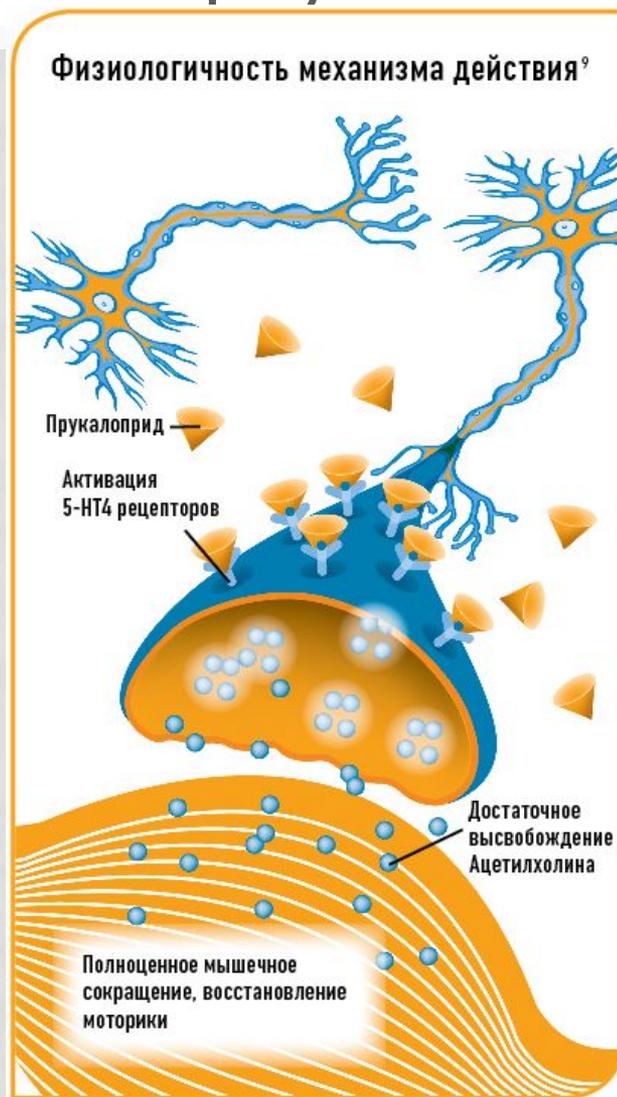
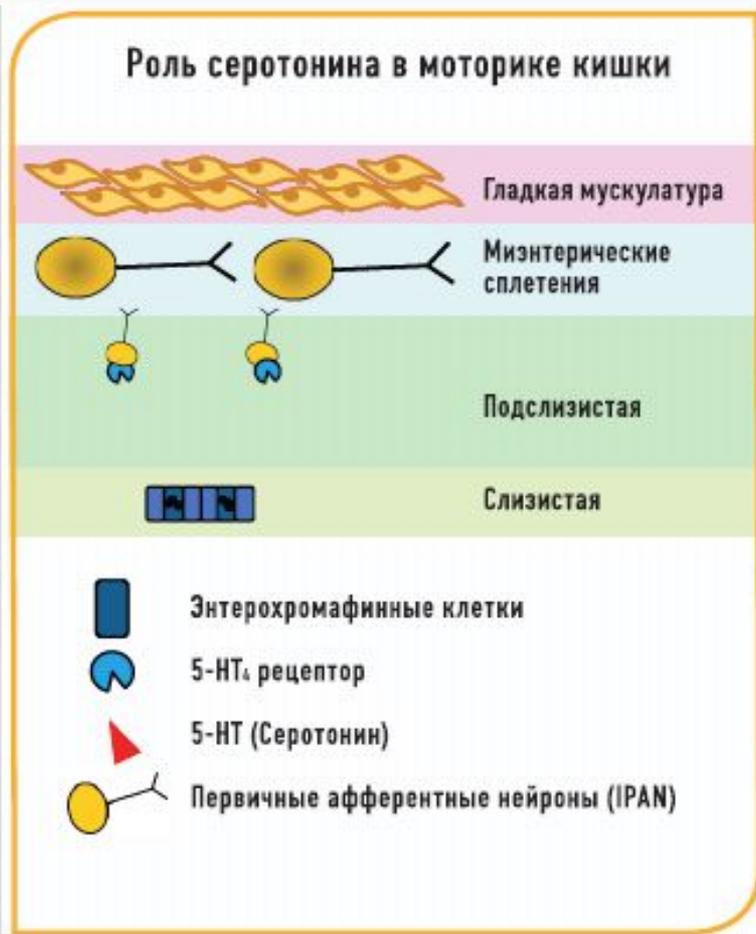
- самые эффективные, быстрые слабительные средства их самое большое разнообразие, назначаются при атонии или вялой перистальтике кишечника
- эффект происходит из-за химического раздражения рецепторов толстой кишки, что стимулирует перистальтику. что приводит к однократной дефекации примерно через 6 — 10 часов после приема препарата.

# ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ЗАПОРОВ: СТИМУЛИРУЮЩИЕ СЛАБИТЕЛЬНЫЕ

- бисакодил, пикосульфат натрия (Гутталакс), растительные средства, такие как: листья сенны, касторовое масло, корень ревеня, плоды жостера, кора крушины – таблетки, капли, свечи, травяные сборы
- **НО:**
- Нельзя использовать систематически, это приводит к истощению рецепторов толстой кишки, выраженному снижению ее тонуса.
- При длительном, регулярном (свыше 10 дней) приеме подобных слабительных средств повышается риск лаксативной болезни
- Быстро развивается привыкание, первоначальная доза в скором времени не приводит к значительному эффекту,
- Возможна интенсивная боль в кишечнике.

# Серотонин – ключевой медиатор моторики толстой кишки

Резолор – первый селективный энтерокинетик (агонист 5-HT<sub>4</sub> рецепторов) восстанавливающий моторику кишечника



# Активаторы хлоридных каналов

- Любипростон (Amitiza) – активатор 2 типа хлоридных каналов, усиливает кишечную секрецию без изменения концентрации электролитов в сыворотке.
- Ускоряет пассаж кишечного содержимого. Эффект превышает плацебо. К концу 2006 года было завершено 11 исследований, однако только 3 имели соответствующий цели исследования дизайн. Данных о серьезных побочных эффектах нет. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – тошнота, рвота, головная боль, диарея



Планируется регистрация в РФ в 2018

# ЛИНАКЛОТИД

- агонист рецепторов гуанилатциклазы-С, относится к новым представителям класса кишечных секретогенов. Увеличивает секрецию из кишечных CFTR-каналов. В зависимости от дозы в течение недели линаклотид увеличивает частоту завершенных дефекаций, размягчает консистенцию стула, уменьшает натуживание



Нет регистрации в РФ

# Лечение пациентов с СРК с преобладанием диареи

- Антидиарейные препараты (лоперамид)
- 5-НТЗ-антагонисты (алосетрон и др.)
- **Элюксадолин (Виберзи)**
- **Но! 120 сообщений о развитии тяжелого панкреатита**



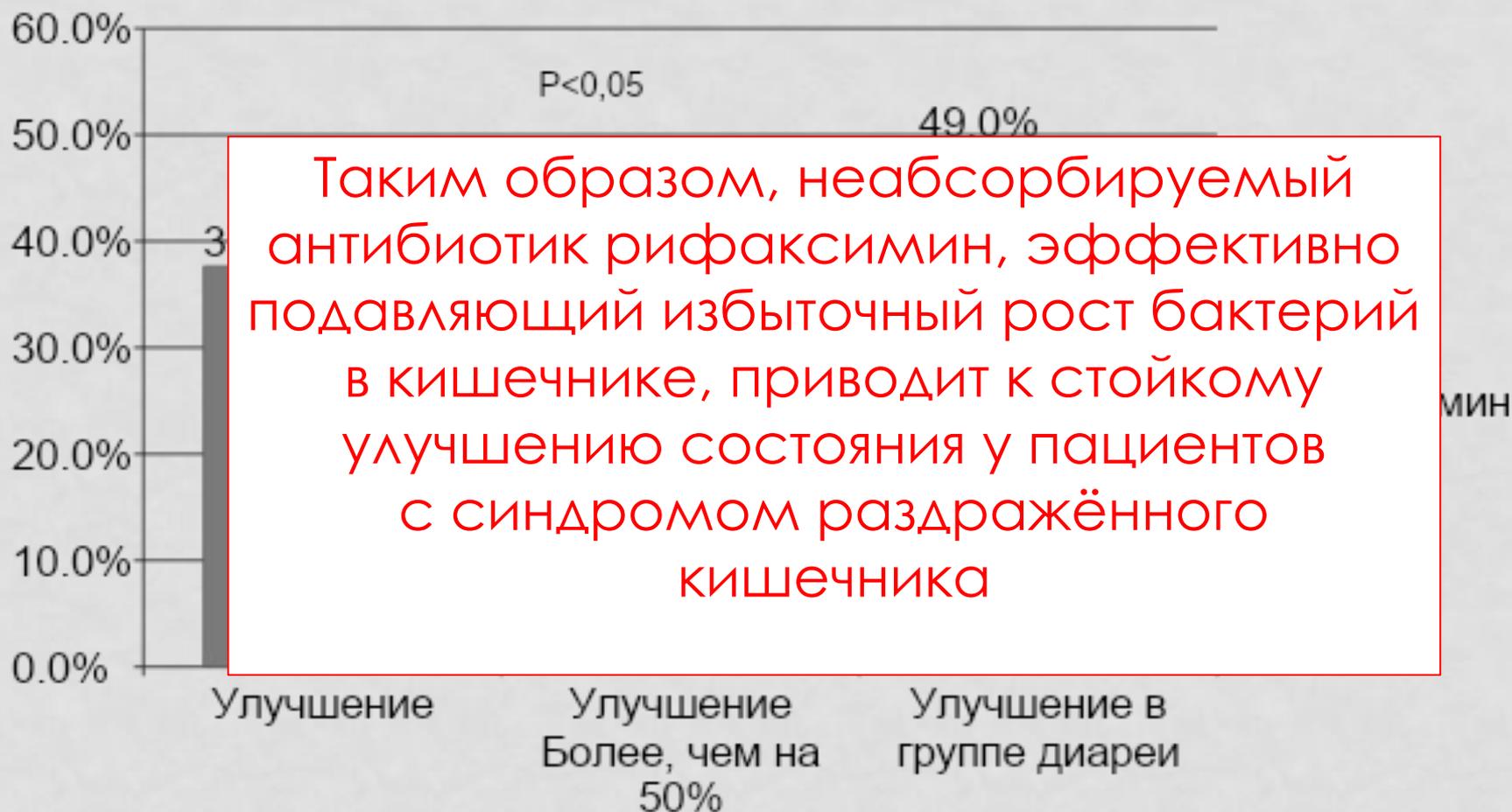
# ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РИФАКСИМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

- 87 пациентов
- 2 группы: рифаксимин 1200 мг или плацебо в течение 10 дней
- Определялась выраженность симптомов
- Проводился дыхательный тест с лактулозой за 7 дней до и через 7 дней после лечения.
- Включение пациентов со всеми вариантами СРК

W. Alexander. Antibiotic offers long-term benefit for irritable bowel syndrome.  
*Infectious Diseases News*. Dec 2005, p. 13.

DiStefano M., Coraza G.R.  
Treatment of small intestine bacterial overgrowth and related symptoms by rifaximin.  
*Chemotherapy* 2005; 51:103-109.

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ РИФАКСИМИНА ПРИ СРК



Группа пациентов с преобладанием запоров была недостаточной по размеру для выявления статистически достоверной разницы

# НИЧТО ТАК НЕ ПРЕПЯТСТВУЕТ ЗДОРОВЬЮ, КАК ЧАСТАЯ СМЕНА ЛЕКАРСТВ

- При СРК создаются предпосылки для полипрагмазии
- Пациенту нередко назначаются несколько/много препаратов «авось что-то и поможет»
- Необходимы комплексные препараты, которые решают проблему как гиперальгезии кишечника, так и моторные и секреторные изменения



**СРК**

анксиолитический и  
антидепрессивный,  
антиастенический и ноотропный

спазмолитическое,  
противовоспалительное,  
противоотечное действие

противовоспалительное действие

Релиз-активные  
антитела к ФНО-α



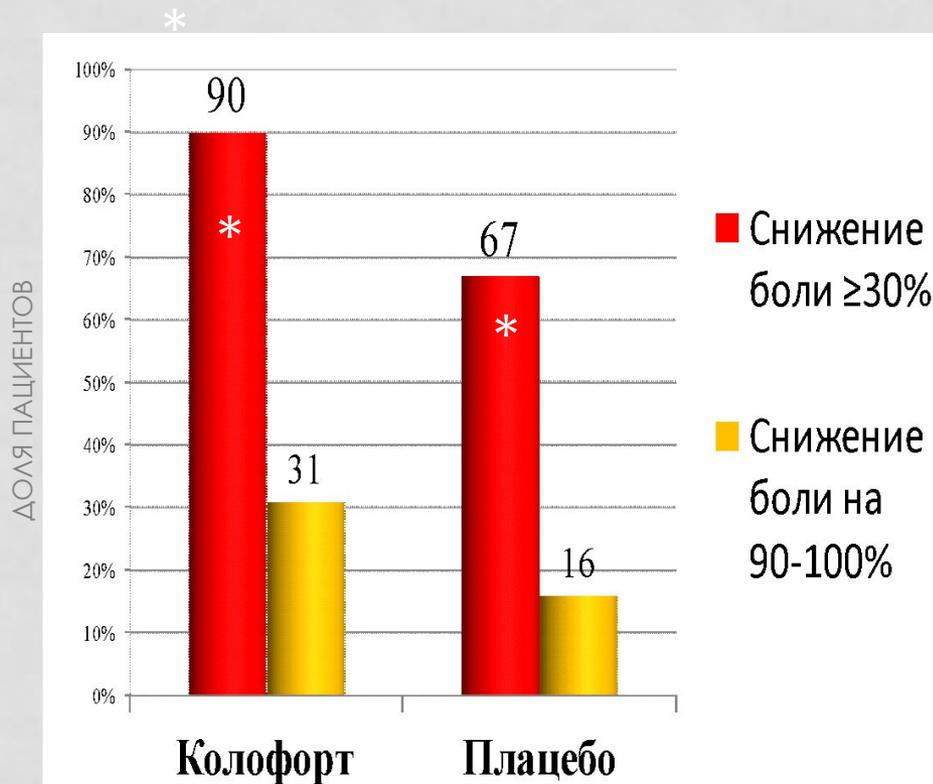
**КОМПЛЕКСНЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ  
ДЛЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ ЖКТ**

Источник:

<http://instrukciya-otzyvy.ru/1461-kolofort-po-primeneniyu-analogi-tabletki-sindrom-razdrazhennoe-kishochnika.html>

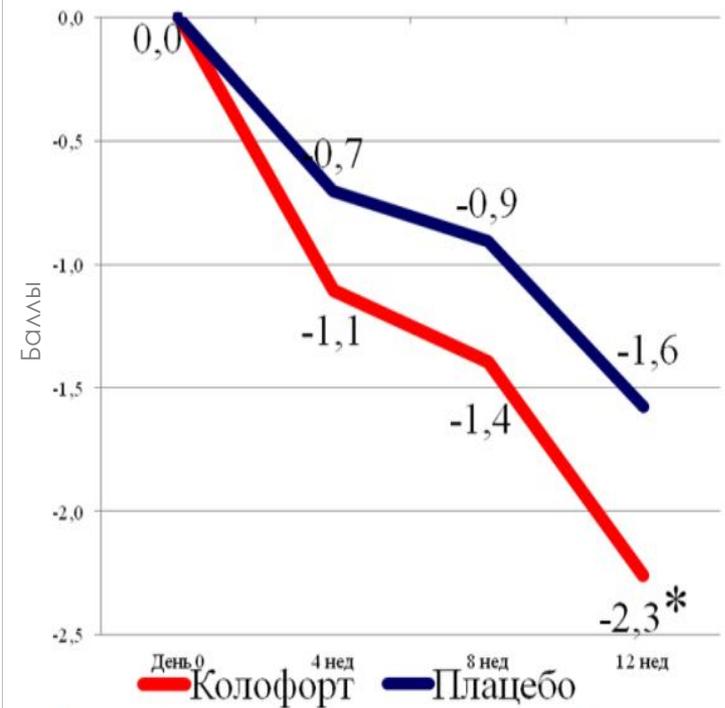
# Функциональные нарушения ЖКТ: результаты клинических исследований Колофорта

## Влияние Колофорта на абдоминальную боль



\* - различия достоверны по сравнению с плацебо ( $\chi^2(1)=8,7$ ;  $p=0,003$ ).

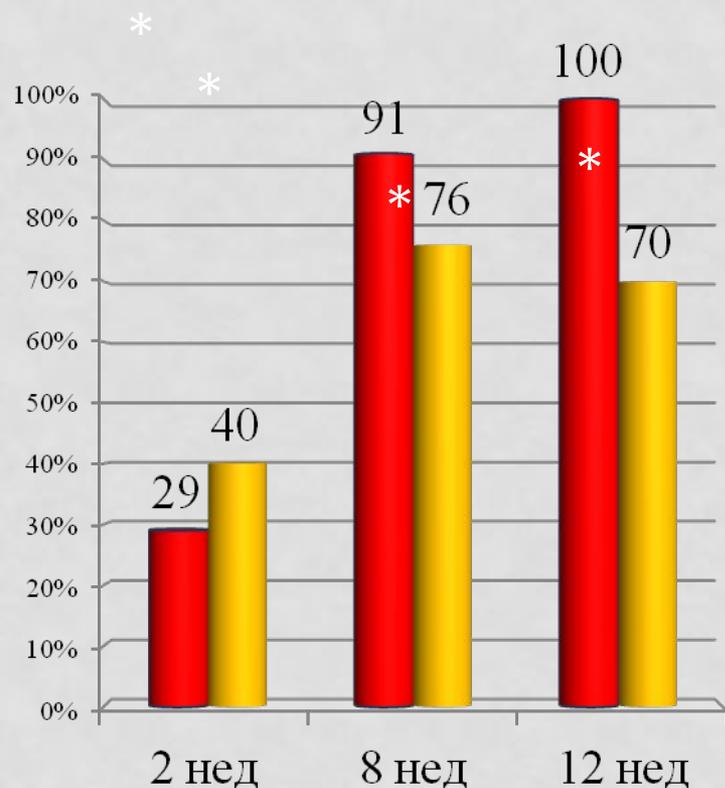
## Динамика выраженности тревоги в процессе лечения (по шкале HADS)



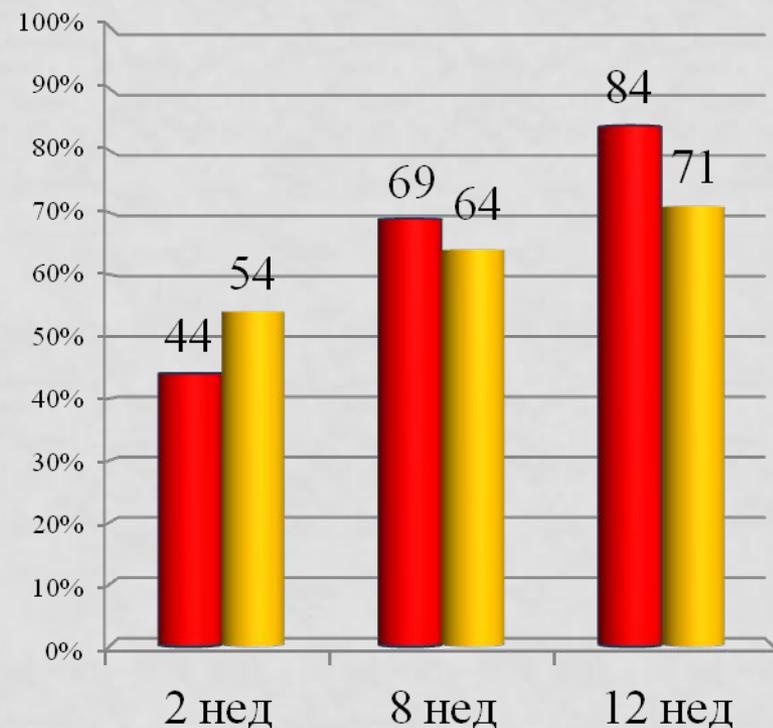
\* - различия достоверны по сравнению с плацебо (ANOVA:  $F_{(2/220)}=10,27$ ;  $p<0,0001$ ).

# Функциональные нарушения ЖКТ: результаты клинических исследований Колофорта

Влияние Колофорта на одновременное снижение интенсивности абдоминальной боли и улучшение паттерна стула



СПК с преобладанием диареи



СПК с преобладанием запора

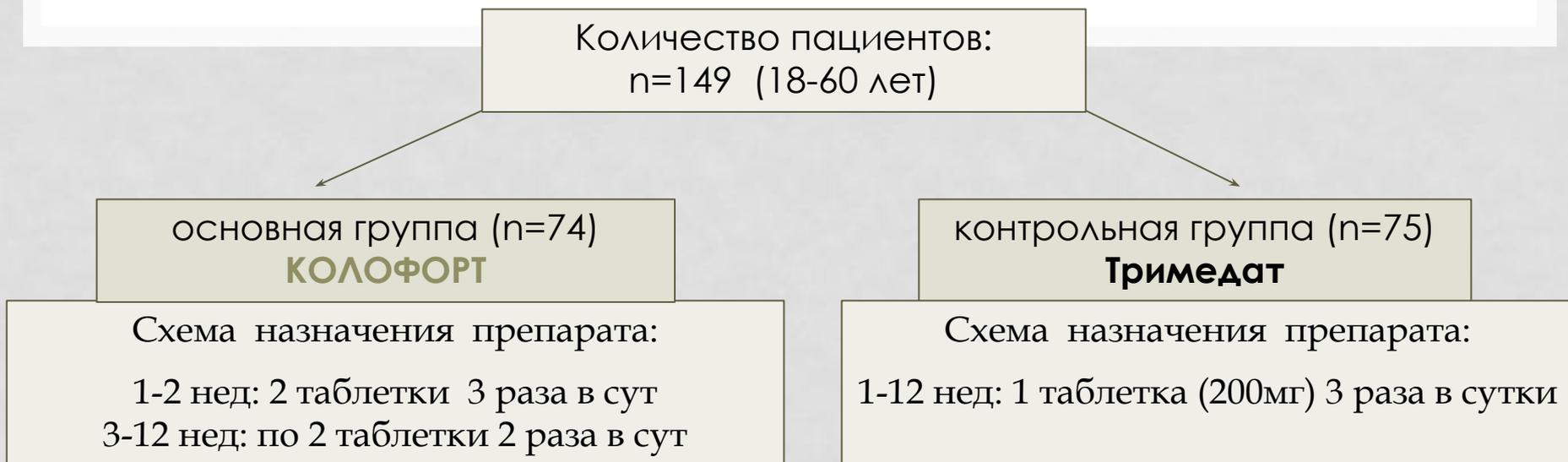
\* - различия достоверны по сравнению с плацебо (p < 0,05).

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И  
БЕЗОПАСНОСТЬ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ  
СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО  
КИШЕЧНИКА  
(РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО  
ИССЛЕДОВАНИЯ)**

**И.В. МАЕВ, А.А. САМСОНОВ, А.В. ЯШИНА, Д.Н. АНДРЕЕВ, В.А. ШЕСТАКОВ,  
С.А. КАРАУЛОВ, ГБОУ ВПО МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.И.ЕВДОКИМОВА МИНЗДРАВА РОССИИ**

# Дизайн

## Неинтервенционное сравнительное клиническое исследование в параллельных группах



**Критерии включения:** Диагноз СРК в соответствии с Римскими критериями III

**Динамическое наблюдение:** 5 визитов пациента к врачу: Визит **1** (день 0), Визит **2** (день 14±3), Визит **3** (день 28±3), Визит **4** (день 56±3), Визит **5** (день 84±3).

### Шкалы и опросники:

Визуальная аналоговая шкала при СРК (ВАШ)

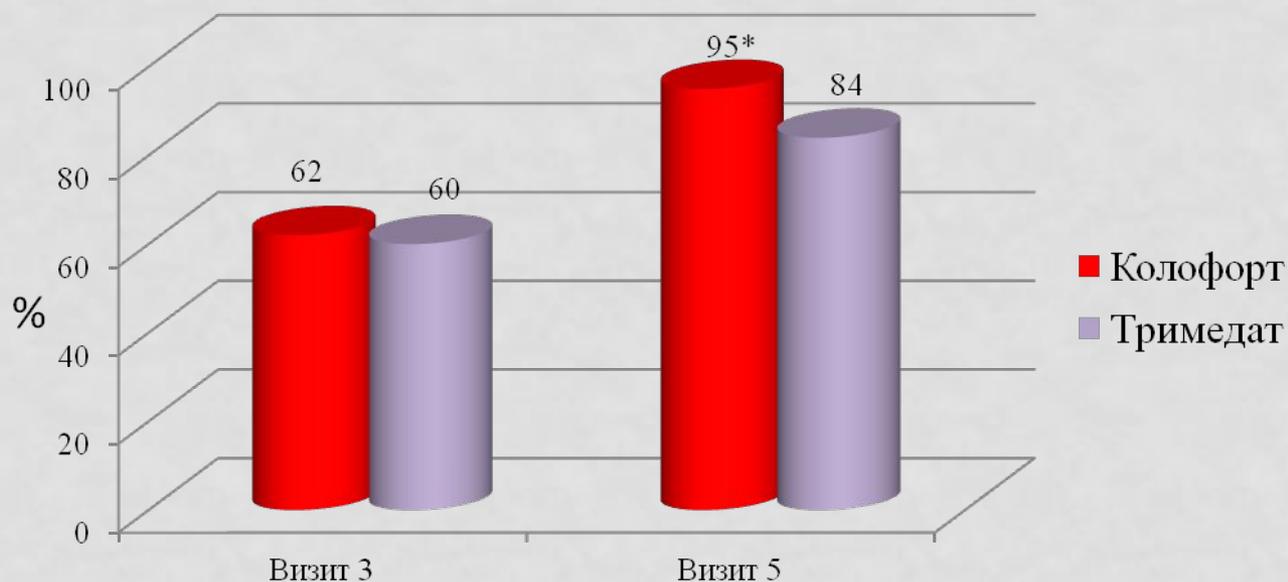
Бристольская шкала формы стула

Расчет суммарного индекса висцеральной чувствительности по шкале VSI (Visceral Sensitivity Index)

Опросник для оценки качества жизни при СРК (IBS-QoL).

# РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Доля пациентов со снижением боли/дискомфорта на 30% (ВАШ), %

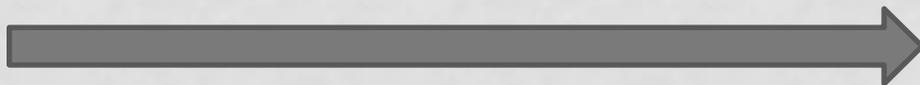


\* - различия между группами достоверны,  $p < 0,04$

**12 недельный курс терапии Колофортом у 95% пациентов с СРК значительно уменьшал выраженность боли/дискомфорта (на 30% и более)**

# Функциональные нарушения ЖКТ: схема приема Колофорта

	Количество таблеток	Кратность приема	Продолжительность курса
При легком течении функционального нарушения ЖКТ, включая СРК		2 раза в сутки	1-3 месяца
При выраженных симптомах функционального нарушения ЖКТ, включая СРК		до 4 раз в сутки	7-14 дней, с последующим переходом на схему 2 таблетки 2 раза в сутки
<b>NB!</b>	<b>СУБЛИНГВАЛЬНО, ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ</b>		
Возможно увеличение курса приема до 6 месяцев, повторный курс через 1-2 месяца			



# Коррекция психоэмоциональных нарушений

- Комплекс мероприятий, направленных на улучшение функций центральной нервной системы и коррекцию вегетативных нарушений
- Включает **психотропные средства, рациональную психотерапию**
- В оптимальном варианте диагностикой психоэмоциональных нарушений и их устранением должны заниматься психоневролог или психотерапевт



У меня не депрессия.  
А легкая задумчивость  
на фоне хронической  
усталости...

# ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ СРК ВКЛЮЧАЮТ

- Когнитивную поведенческую терапию (КПТ), в группе или в индивидуальном порядке.
- — Релаксационные техники
- — Ситуационные управления (вознаграждением за здоровое поведение)
- — Развитие уверенности в себе
  
- Гипноз

# Используемая терапия

**Трициклические антидепрессанты** (амитриптилин, дезипрамин, имипрамин, доксепин),

**Ингибиторы обратного захвата серотонина** (флуоксетин, дулоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам), новые антидепрессанты (миртазапин)

**Нейролептики** (сульпирид)

# АНКСИОЛИТИКИ- УМЕНЬШЕНИЕ СИТУАЦИОННОЙ ТРЕВОГИ

## **Альпрозалам** (ксанакс, кассадан, альзолам)

- 1-2 мг/сутки
- При сопутствующих пароксизмальным вегетативных нарушениях
- При пароксизмальном диарейном синдроме
- **Но:** снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера
- Фитоаналоги: валериана, пустырник.

# ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ АНТИДЕПРЕССАНТЫ ПРИ АСТЕНО- ДЕПРЕССИВНОМ СИНДРОМЕ

- Амитриптилин, доксепид, мелипрамин – редко применяется из-за М-ХЛ эффекта, нельзя при запорах
- Тианептин (Коаксил) 12,5 мг 3 раза в сут – не менее 1,5 месяцев
- Флуоксетин (Фрамкс), флуфоксамин (феварин), циталопрам (ципрамил), сертралин (золофт)

# НЕЙРОЛЕПТИКИ

- Единственный препарат, доказавший эффективность при эзофагоспазмах и синдроме гиперреактивности кишечника – **сульпирид (Эглонил, Догматил)**
- Способен блокировать центральные и периферические ДОФА рецепторы, блок каналом медленного  $Ca^{+}$  тока
- 150-300 мг/сут
- **НО:** гиперпролактинемия,

# Медикаментозная коррекция психоэмоциональных нарушений

- Рациональное применение психотропных средств включает:
  - лечение часто сопутствующей СРК психопатологии (депрессия, тревожные расстройства, психозы и др.);
  - воздействие на гастроинтестинальную физиологию (висцеральную чувствительность, моторику и секрецию);
  - уменьшение центрального восприятия боли, поступающей в виде афферентных сигналов из кишки
- Поскольку антидепрессанты чаще используются **длительно**, чем «по требованию», их обычно назначают пациентам **с хроническими и часто рецидивирующими симптомами**



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

# Используемая литература

1. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1377–90.
2. Camilleri M. Pathophysiology in Irritable Bowel Syndrome. *Drug News Perspect* 14(5), June 2001
3. Bardhan KD, Bodemar G, Geldof H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled dose-ranging study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:23–34.
4. Camilleri M, Mayer EA, Drossman DA, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel patients with alosetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149–59.
5. Tack J, Muller-Lissner S, Bytzer P, et al. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707–13.
6. S.F.Phillips, 2002; W.G.Thompson, 2002