

Т.Д. Звягинцева, д.м.н., профессор, С.В. Гриднева, к.м.н.,  
кафедра гастроэнтерологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

# Синдром раздраженного кишечника: от патогенеза до лечения

**Актуальность проблемы синдрома раздраженного кишечника (СРК) обусловлена ростом заболеваемости, длительным рецидивирующим течением, снижением работоспособности и большими затратами системы здравоохранения [1, 2].**

СРК — это функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе и дискомфорт связаны с дефекацией или изменением консистенции стула и характерным нарушением дефекации. Распространенность СРК в популяции варьирует от 10 до 25% (по данным метаанализа, показатель распространенности СРК в мире — 11,2%), причем 2/3 пациентов с СРК составляют женщины [19].

Трудности в установлении диагноза СРК объясняются сходством его симптомов с таковыми органических заболеваний толстого кишечника, а также ряда соматических и психических нарушений. Распространенность СРК в Украине, по официальным статистическим данным, остается низкой в связи с недостаточной активностью регистрации заболевания, что объясняется отсутствием рутинных методов (кроме отсутствия жалоб больных по положениям Римских критериев III), объективно подтверждающих диагноз СРК [8].

В соответствии с современной концепцией в формировании СРК важную роль играют генетическая предрасположенность, психосоциальные факторы, такие как стрессовые ситуации, нарушение копинга (способности преодолеть стресс), перенесенные кишечные инфекции, недостаточная социальная поддержка. Их сочетание приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности, расстройствам моторики, которые традиционно считаются главными патогенетическими факторами развития СРК; к возникновению и персистенции умеренно выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника, а также к нарушению качественного и количественного состава кишечной микрофлоры [4].

Предложено новое объяснение висцеральной гиперчувствительности, согласно которому болевые ощущения могут быть следствием повреждения энтеральной нервной системы в условиях изменения состава бактериальной микрофлоры кишечника или перенесенной кишечной инфекции. В результате даже легкий бессимптомный острый колит при наличии дополнительных стимулов может вызвать длительную висцеральную гипералгезию [9].

Дисмоторные нарушения у больных СРК проявляются сильными, т. н. гигантскими сокращениями кишки, отмечающимися 1-3 р/день, способствующими продвижению химуса по кишечнику и вызывающими спазм кишечника и боль. Также при СРК выявляются патологические вспышки усиленной активности со стороны как толстой кишки, так и двенадцатиперстной и тощей кишок (дисcrete кластерные сокращения) во время приема пищи. Кластерные сокращения — это группы распространяющихся малых сокращений кишки, длящиеся около 1 мин и возникающие каждую 2-ю минуту (т. н. минутный ритм) [11].

Замедление транзита химуса в результате спастической дискинезии кишечника

и нарушение всасывания газа кишечной стенкой в кровь при СРК являются непосредственными причинами метеоризма и повышенного газообразования. Вследствие изменения кишечного микробиоценоза нарушается его качественный и количественный состав, отмечается усиленное размножение условно-патогенных бактерий, обостряются процессы гниения и брожения. При этом ощущаемое пациентом вздутие может не подтверждаться объективными методами обследования, так как у больных СРК повышена чувствительность рецепторного аппарата кишечника даже к нормальному количеству газа [7].

Метеоризм у пациентов с СРК клинически может проявляться учащением выхода газов и увеличением их объема, а в более тяжелых случаях больного беспокоят интенсивные и длительные абдоминальные боли. Одним из проявлений избыточного газообразования является синдром селезеночной флексуры. В силу анатомических особенностей в области селезеночного изгиба (флексуры толстой кишки) может возникать скопление газов. Болевые ощущения при этом локализуются в верхнем левом квадранте живота или проецируются на переднюю часть грудной клетки слева (симулируя кардиальную патологию). Дефекация и отхождение газов значительно уменьшают абдоминальную боль, что является одним из критериев установления диагноза СРК [7].

**Согласно Римским критериям III (2006) [15, 17], диагноз СРК вероятен в случае, если за последние 3 мес в течение не менее чем 3 дней абдоминальная боль или дискомфорт как основной и обязательный симптом сочетается как минимум с двумя из следующих симптомов: уменьшение боли после дефекации; изменение частоты дефекаций; изменение консистенции каловых масс (при условии появления симптомов в последние 6 мес).**

Три или более из следующих симптомов подтверждают наличие СРК:

- изменение частоты стула (>3 р/сут или <3 р/нед);
- изменение формы стула (комковатый/твердый или неоформленный/жидкий) >1/4 дефекаций;
- нарушение акта дефекации (затруднение, недержание или чувство неполного опорожнения) >1/4 дефекаций;
- выделение слизи с калом >1/4 дефекаций;
- чувство вздутия и распираания в животе >1/4 дефекаций.

Бристольская шкала форм кала (Римские критерии III, 2006) классифицирует СРК следующим образом [15, 17]:

- СРК с преобладанием запора: при наличии твердого или бобовидного кала в >25% опорожнений кишечника; допускается наличие разжиженного (кашицеобразного) или водянистого кала в <25% опорожнений;
- СРК с преобладанием диареи, для которого характерно наличие кашицеобразного или водянистого кала в >25%

опорожнений кишечника; допускается наличие твердого или бобовидного кала в <25% опорожнений;

- смешанный тип СРК, при котором имеет место чередование твердого или бобовидного кала и кашицеобразного или водянистого кала в ≥25% опорожнений;

- неклассифицированный (неопределенный) тип СРК, характеризующийся недостаточной выраженностью отклонений консистенции кала для отнесения к вышеуказанным типам.

СРК с диареей выявляют в 15% случаев, с запором — в 44%, смешанный подтип — в 19%, неопределенный — в 22% [8]. По частоте встречаемости основные симптомы, беспокоящие пациентов СРК, распределяются таким образом: абдоминальная боль или дискомфорт — до 35% случаев, метеоризм — более 25%, диарея — более 15%, запор — до 10%, чувство неполного опорожнения — более 5%, вздутие — до 5%, общее недомогание — до 5% случаев [8].

Частота стула у пациентов с СРК с диареей различна — в среднем 3-5 раз в день, каловые массы жидкой или мягкой консистенции, не содержат примеси крови или гноя. При первом акте дефекации стул нередко бывает оформленным, при последующих — кашицеобразный или жидкий. Диарея не сопровождается увеличением объема кишечного содержимого, поэтому масса кала обычно не превышает 200 г/сут. Особенностью диареи при СРК является отсутствие ее в ночное время, возникновение в утренние часы, после завтрака (как результат стимуляции перистальтики кишечника вследствие гастроколитического рефлекса), при стрессе («медвежья болезнь»), переутомлении. Вследствие сочетания усиления кишечной перистальтики с повышенным газообразованием позывы на дефекацию у пациентов с СРК с диареей приобретают императивный характер (morning rush syndrome, или синдром «утренней бури») [3].

У больных СРК с запорами отмечается отсутствие дефекации в течение ≥3 сут. Нормальная длительность транзита содержимого по пищеварительному каналу составляет 24-48 ч, максимум 60 ч, при запоре она увеличивается от 60 до ≥120 ч.

Одним из характерных признаков запора считается масса кала <35 г/сут. У таких пациентов может быть изменение формы стула в виде ленты или карандаша, овечьего кала, что связано со спастическими сокращениями нисходящих отделов толстого кишечника и усиленной гаустрацией. Часто пациенты с СРК с запорами испытывают чувство неполного опорожнения кишечника, необходимость тужиться при дефекации; у них может появляться примесь слизи в кале [2].

При запорах у больных СРК иногда отсутствуют позывы на дефекацию, что заставляет их пользоваться клизмами и слабительными средствами, применение которых не только нецелесообразно, но и вредно, так как дозу слабительных и частоту клизм приходится все



Т.Д. Звягинцева

время увеличивать. Сам факт отсутствия опорожнения кишечника, как и потенциальная возможность диареи в нежелательное время, являются для больного с измененными нервно-психическими реакциями стрессовой ситуацией, усиливающей нарушения кишечных функций [2].

Полиэтиологичность, полипатогенность и многосимптомность клинических проявлений СРК обуславливают трудности как с установлением правильного диагноза, так и с выбором оптимального способа лечения таких больных.

**В соответствии с современными международными рекомендациями терапия пациентов с СРК должна включать устранение болевого синдрома, восстановление эубиоза кишечника, нормализацию моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).**

Для устранения абдоминальной боли в лечении СРК используют спазмолитики, которые разделяют на антихолинергические препараты и миотропные спазмолитики. Антихолинергические препараты характеризуются атропиноподобными эффектами, что ограничивает их клиническое применение. Среди миотропных спазмолитиков выделяют 3 основные группы с разными механизмами действия [5]:

- неселективные спазмолитики (папаверин и дротаверин), являющиеся блокаторами фосфодиэстеразы цАМФ и цГМФ;
- селективные блокаторы кальциевых каналов (отилония бромид и пинаверия бромид), которые избирательно воздействуют на гладкие мышцы ЖКТ;
- селективные блокаторы натриевых каналов гладких мышц ЖКТ (мебеверин).

Конечный этап действия любого из этих спазмолитиков — уменьшение концентрации ионов кальция в миоците и гладкомышечная релаксация [12]. Указанные препараты проявляют эффективность в отношении симптомов СРК посредством снижения сократительной активности или устранения спазмов ЖКТ, которые ассоциируются с болью. Для пациентов с СРК, как уже было отмечено выше, характерны усиленные сокращения кишечника (в первую очередь сигмовидной кишки) в ответ на прием пищи или стресс, что может объяснить постпрандиальный дискомфорт и императивные позывы к дефекации.

Препараты с селективным действием на гладкую мускулатуру пищеварительного тракта более предпочтительны, поскольку лишены побочных эффектов холинолитиков, таких как ощущение сухости во рту, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, рефлекторная гипотония кишечника, и системного вазодилатирующего действия, свойственного дротаверину и папаверину [5]. В связи с этим антихолинергические препараты и неселективные спазмолитики в настоящее время в лечении СРК применяются реже,



тогда как селективные по-прежнему широко используются [5].

Спазмомен (отилония бромид) — высокоселективный спазмолитик миотропного действия, четвертичное аммониевое соединение. Механизм действия Спазмомена связан с регуляцией уровня внутриклеточного  $Ca^{2+}$ : препарат препятствует входу  $Ca^{2+}$  из внеклеточного пространства и блокирует его мобилизацию из депо. Этот механизм имеет наибольшее значение именно в сокращениях толстой кишки. При этом Спазмомен уменьшает как амплитуду, так и частоту сокращений кишки. Препарат практически не абсорбируется после приема внутрь (абсорбция подвергается не более 3%), поэтому он в на 97% неизменном виде через желчевыводящие пути экскретируется в ЖКТ [5]. В связи с этим Спазмомен действует исключительно местно (в кишечнике) и не оказывает системных эффектов, в том числе побочных. Спазмомен наиболее эффективен при повышенной моторной активности толстой кишки, что чаще наблюдается при СРК с диареей. Кроме того, благодаря блокаде тахикининовых рецепторов афферентных нервных клеток Спазмомен снижает и висцеральную чувствительность, которая у больных с СРК, как известно, часто повышена [12].

**Спазмомен выпускается в таблетках (разовая доза 40 мг), назначается по 40 мг 3 р/сут до еды, продолжительность курса лечения составляет 2 нед.**

По данным контролируемых исследований, эффективность и безопасность Спазмомена в сравнении с таковыми других спазмолитиков достоверно выше. Так, в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании [10] с участием 315 больных СРК, 160 из которых в течение 15 нед принимали отилония бромид по 40 мг 3 р/сут до еды, а 155 — плацебо, в группе активной терапии были показаны достоверное уменьшение частоты и интенсивности болевого синдрома, выраженное улучшение качества жизни и достоверно большая частота ответа на лечение. По оценкам пациентов, получавших Спазмомен, через 15 нед лечения снижение частоты болевых эпизодов было отмечено в 55,3% случаев (для сравнения: в группе плацебо — в 39,8%;  $p < 0,05$ ); снижение интенсивности боли — в 42,4% случаев (в группе плацебо — 34%;  $p < 0,05$ ); уменьшение вздутия живота — в 42% случаев (в группе плацебо — 30,2%;  $p < 0,05$ ); уменьшение или исчезновение пальпаторной болезненности сигмовидной кишки — в 42% случаев (в группе плацебо — у 30,2%;  $p < 0,05$ ). По оценкам исследователей, лечение в исследуемой группе было эффективным у 65,2% больных (в группе плацебо — у 49,6% участников;  $p < 0,01$ ).

В другом контролируемом исследовании [14] сравнивали эффективность отилония бромида и пинаверия бромида через 15 дней лечения каждым препаратом. При этом изучали общее количество болевых приступов, интенсивность боли, частоту стула и число побочных эффектов. Оказалось, что прием отилония бромида достоверно реже сопровождался возникновением болевых приступов (в среднем 11,7 приступа в течение 15 дней) по сравнению с лечением пинаверия бромидом (14,85 приступа;  $p < 0,05$ ), хотя другие показатели между группами достоверно не отличались. При сравнении эффективности лечения обоими препаратами большинство пациентов (55,2%) отдали предпочтение отилония бромиду.

В исследовании L. Sarigo и соавт. [13] сравнивали эффективность отилония бромида и мебеверина. Интенсивность

боли и частота стула в обеих группах достоверно не отличались, хотя у пациентов, получавших отилония бромид, чаще достигались результаты терапии, оцениваемые как очень хорошие, в уменьшении болевого синдрома (34,5 против 29%) и расстройств стула (18 против 9%). В группе больных, принимавших Спазмомен, побочных эффектов не наблюдалось, в то время как у пациентов, получавших мебеверин, нежелательные реакции были отмечены в 3 случаях (сухость во рту, тахикардия, цефалгия).

В метаанализе S. Evangelista [16] сравнивалась эффективность Спазмомена и гиосцина бутилбромида по сравнению с таковой плацебо в уменьшении хронической боли при СРК. Было установлено, что Спазмомен достоверно эффективнее гиосцина и плацебо.

В метаанализе T. Poynard и соавт. [21], включавшем данные 23 рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований, изучалась эффективность различных спазмолитиков: отилония бромида, циметоприма, гиосцина, мебеверина, пинаверия бромида и тримебутина — у 1888 больных СРК. При этом эффективность активного препарата была изучена у 943 больных, плацебо — у 945 пациентов. Результаты метаанализа показали, что по сравнению с плацебо при СРК наибольшей эффективностью в уменьшении болевого синдрома среди всех изученных спазмолитиков обладал отилония бромид (47 против 29% в группе плацебо). Далее в порядке убывания следовали пинаверия бромид, мебеверин, тримебутин и гиосцин.

В исследовании D. Jackson и соавт. [18] была показана эффективность отилония бромида, сопоставимая с таковой трициклических антидепрессантов. Исследование G. Villagra [23] продемонстрировало значительное ( $p < 0,01$ ) уменьшение боли и метеоризма при приеме отилония бромида по сравнению с диетой с высоким содержанием пищевых волокон.

Таким образом, отилония бромид (Спазмомен) в настоящее время рассматривается как один из наиболее эффективных и безопасных спазмолитиков в лечении СРК как при краткосрочном (2-3 нед), так и при долгосрочном (до 2 лет) применении. Его несомненными преимуществами являются локальное действие; безопасность и хорошая переносимость; сравнимые с соответствующими показателями для плацебо; отсутствие системных побочных эффектов, благодаря чему он практически не имеет противопоказаний и в отличие от других спазмолитиков может применяться в период беременности и лактации (при наличии прямых показаний и под контролем врача), а также у пациентов с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями, патологией печени и почек.

**Эффективным средством борьбы с повышенным газообразованием в кишечнике является препарат из группы пеногасителей Эспумизан®.**

Симетикон, активное вещество этого препарата, представляет собой смесь полидиметилсилоксана с добавлением порошкообразного диоксида кремния ( $SiO_2$ ) в соотношении 93,5:6,5%. Механизм действия симетикона основан на снижении поверхностного натяжения пузырьков газа в пищеварительном тракте, их разрыве и последующем выведении из организма, вследствие чего достигается противоположный и антифлатульный эффект. Противовспенивающее действие симетикона в  $10^3$ - $10^4$  выше, чем у адсорбентов. Эспумизан® устойчив к окисляющим агентам, обладает олео-, липо- и гидрофобными

свойствами, не всасывается в ЖКТ, не влияет на pH и объем желудочного содержимого, абсорбцию питательных веществ, не нарушает всасывание витаминов, минералов и микроэлементов, а также микробиоценоз кишечника. Препарат не токсичен, не вызывает побочных эффектов, имеет хорошую совместимость с другими лекарствами. Эспумизан® (форма выпуска — мягкая капсула) содержит 40 мг симетикона, назначается по 2 капсулы (80 мг симетикона) 3-4 р/сут во время или после еды, а при необходимости — перед сном [6]. Эспумизан® L — эмульсия (25 капель) содержит 40 мг симетикона, назначается по 2 мл препарата (50 капель) 3-5 р/сут. Период лечения симетиконом зависит от течения заболевания, при необходимости Эспумизан можно принимать длительно.

**Высокая эффективность симетикона доказана при заболеваниях кишечника различной этиологии, а также в комплексной терапии заболеваний верхних отделов ЖКТ — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гастрита, дуоденита, язвенной болезни, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [6].**

Клиническая безопасность симетикона подтверждена данными доказательных исследований. Около 2 тыс. взрослых (в возрасте от 40 до 64 лет) пациентов и 200 детей получали симетикон в монотерапии [20]. При сравнении данных относительно побочных эффектов / неблагоприятных явлений, серьезных неблагоприятных явлений и отмены симетикона, связанной с побочными эффектами / неблагоприятными явлениями, симетикон имел преимущества перед плацебо, цизапридом, лоперамидом и комбинацией лоперамид + симетикон. До настоящего времени причинной связи между любыми побочными эффектами / неблагоприятными явлениями и приемом симетикона не установлено. В литературе также нет данных относительно изменения лабораторных показателей на фоне приема симетикона. Вероятность передозировки очень небольшая; здоровье добровольцы употребляли симетикон до 30 г/сут в течение 7 дней без каких-либо неблагоприятных явлений или биохимических нарушений [22].

Нами пролечены 95 больных СРК с болями и метеоризмом (58 женщин и 37 мужчин в возрасте от 20 до 45 лет). Диагноз был подтвержден исключением органической патологии и соответствием Римским критериям III. Критериями исключения были прием других препаратов, влияющих на моторную функцию кишечника; онкологические заболевания; ректальное кровотечение, не связанное с геморроем; злоупотребление алкоголем; декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания, требующие дополнительной терапии и/или усложняющие оценку эффективности лечения; беременность и лактация; непереносимость исследуемого препарата. Всем пациентам проводили анализы крови, мочи, кала, биохимическое исследование крови, анализ кала на дисбактериоз, УЗИ органов брюшной полости, ректороманоскопию. Колоноскопию и ирригоскопию выполняли по показаниям.

До начала лечения всех больных беспокоили боли по ходу кишечника и явления метеоризма, стул имел место 1-2 р/сут, без патологических примесей. В комплексной терапии СРК всем больным был назначен Спазмомен по 40 мг 3 р/сут до еды в течение 2 нед и Эспумизан по схеме: 3 капсулы 3 р/день между приемами пищи в течение 7 дней, затем 2 капсулы

3 р/день 7 дней, затем 3 капсулы 1 р/день 7 дней. Через 4 дня после начала терапии самочувствие больных улучшилось: у 75 пациентов отмечалось уменьшение болевого синдрома и метеоризма. Через 2 нед от начала лечения у всех участников исчез болевой синдром, через 3 нед — метеоризм.

**Таким образом, Спазмомен и Эспумизан являются высокоэффективными препаратами, применяющимися при лечении СРК с болями и метеоризмом. Их назначение обеспечивает стойкую ремиссию у большинства пациентов, снижение риска развития рецидивов и повышение качества жизни.**

### Литература

1. Звягинцева Т.Д., Гріднева С.В. Эндотелиальная дисфункция у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. — (457) — 2013. — С. 9-10.
2. Звягинцева Т.Д. Синдром раздраженного кишечника: принципы диагностики и терапии. — Здоров'я України. — 2007. - № 7/1. — С. 9-11.
3. Коруля І.А., Лопух І.Я., Герасименко О.М. Сучасні можливості лікування пацієнтів із синдромом подразненого кишечника з діареєю // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 3 (71). — С. 59-62.
4. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Ивашкин В.Т. Лечение синдрома раздраженного кишечника с позиций современных представлений о патогенезе заболевания // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2013. — № 1. — С. 57-65.
5. Ткач С.М. Сравнительная эффективность различных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника // Здоров'я України. — 2006. — № 17. — С. 3-4.
6. Ткач С.М. Эффективность антифлатуентов в улучшении визуализации органов брюшной полости и малого таза // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 4 (78). — С. 63-69.
7. Фалеенко Г.Д., Чирва О.В. Синдром раздраженного кишечника и возможности его коррекции // Сучасна гастроентерологія. — 2013. — № 2 (70). — С. 39-44.
8. Харченко Н.В., Лопух І.Я. Оптимальні підходи до лікування болі при синдромі подразненого кишечника // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3 (77). — С. 43-48.
9. Adam B., Liebrechts T., Gschossman J.M. et al. Severity of mucosal inflammation as a predictor for alterations of visceral sensory function in a rat model // Pain. — 2006. — Vol. 123. — P. 179-186.
10. Battaglia G. et al. Otilonium bromide in irritable bowel syndrome: a double-blind, placebo-controlled, 15-week study. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 1003-1010.
11. Burke C. Understanding IBS. McMahon Publishing Group, NY. — 2005. — 112 p.
12. Camillieri M. Management of irritable bowel syndrome. Gastroenterology, 2001, 120: 652-668.
13. Capurso L. et al. The irritable bowel syndrome: a crossover study of otilonium bromide, mebeverine and placebo. Clin Trials J 1984; 21: 285-291.
14. Defrance P., Casini A. A comparison of the action of otilonium bromide and pinalverium bromide: study conducted under clinical control. Ital J Gastroenterol 1991; 23: 64-66.
15. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process // Gastroenterology 2006; 130 (5): 1377-1390.
16. Evangelista S. The Evaluation of Otilonium Bromide Treatment in Asian Patients With Irritable Bowel Syndrome Curr Pharm Des 2004; 10: 3561-3568.
17. George F. Longstreth et al. Functional Bowel Disorders. — Gastroenterology. — 2006; 130: 1480-1491.
18. Jackson D. et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. Am J Med, 2000; 108 (1): 65-72.
19. Lowel R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // Clin. Gastroenterol., — 2012. — Vol. 10. — P. 712-721.
20. Nair B. Final report on the safety assessment of stearyoxy dimethicone, dimethicone, methicone, amino bispropyl dimethicone, aminopropyl dimethicone, amodimethicone, amodimethicone hydroxystearate, behenoxy dimethicone, C 24-28 alkyl methicone, C 30-45 alkyl methicone, C 30-45 alkyl dimethicone, cetearyl methicone, cetyl dimethicone, dimethoxysilyl ethylenediaminopropyl dimethicone, hexyl methicone, hydroxypropyldimethicone, stearamidopropyl dimethicone, stearyl dimethicone, stearyl methicone, and vinyl dimethicone // Int. J. Toxicol. — 2003. — Vol. 22, suppl. 2. — P.1 1-35.
21. Poynard T. et al. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. — Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 355-361.
22. Presle N., Lapique F., Gillet P. et al. Effect of dimethicone (polysilane gel) on the stereoselective pharmacokinetics of cetopropfen // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 1998. — Vol. 54. — P. 351-354.
23. Villagra G. Aleatory clinical study comparing otilonium bromide with a fiber-rich diet in the treatment of irritable bowel syndrome Ital J Gastroenterol 1991; 23: 67-70.