

Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом: диагностика и рациональный выбор терапии

К.м.н. И.Г. Пахомова, к.м.н. Е.Ю. Павлова, к.м.н. Л.Н. Белоусова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Синдром раздраженного кишечника признан важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов и наносит экономический ущерб обществу. Функциональные кишечные расстройства рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные в первую очередь с нарушениями моторики ЖКТ и висцеральной гиперчувствительностью, проявляющиеся болевым абдоминальным синдромом. Между тем диагностический поиск последнего требует достаточно широкого спектра исследований для уточнения характера патологии и генеза болей в животе. Важно подчеркнуть, что помимо наличия «симптомов тревоги» отличиями функциональных расстройств кишечника от органической патологии являются многообразие клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, а также наличие психоневрологических жалоб. Терапевтическая коррекция болевого синдрома при функциональных кишечных расстройствах должна осуществляться с учетом патогенеза его развития и включать препараты с комплексным воздействием как на моторные нарушения, так и на висцеральную гиперчувствительность. Препаратом выбора у таких пациентов является тримебутин.

Ключевые слова: функциональные кишечные расстройства, абдоминальная боль, синдром раздраженного кишечника, тримебутин.

Для цитирования: Пахомова И.Г., Павлова Е.Ю., Белоусова Л.Н. Функциональные расстройства кишечника с болевым синдромом: диагностика и рациональный выбор терапии // PMJ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 30–34.

ABSTRACT

Functional intestinal disorders with pain syndrome: diagnosis and the choice of therapy
Pakhomova I. G., Pavlova E. Yu., Belousova L. N.

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

Irritable bowel syndrome is recognized as an important social problem, as it is often diagnosed in young people of working age, it significantly affects the quality of life of patients and causes economic damage to society. Functional intestinal disorders are considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract (GIT) based on combined morphological and physiological abnormalities, associated primarily with violations of motility of the gastrointestinal tract and visceral hypersensitivity, and manifested by abdominal pain syndrome. However, the diagnosis of this syndrome requires a rather wide range of studies to clarify the nature of the pathology and the genesis of abdominal pain. It is important to emphasize that besides «anxiety symptoms», the intestinal functional disorders differ from the organic pathology by the variety of clinical manifestations: gastroenterological and extraintestinal, as well as the presence of psychoneurological complaints. Therapeutic correction of pain syndrome in functional intestinal disorders should be carried out taking into account the pathogenesis of its development and include drugs with a complex effect on both motor disorders and visceral hypersensitivity. The drug of choice for these patients is trimebutine.

Key words: functional intestinal disorders, abdominal pain, irritable bowel syndrome, trimebutine.

For citation: Pakhomova I. G., Pavlova E. Yu., Belousova L. N. Functional intestinal disorders with pain syndrome: diagnosis and the choice of therapy // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 30–34.

Функциональные расстройства кишечника являются одним из наиболее часто встречающихся заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и составляют самую многочисленную группу обращений на амбулаторно-поликлиническом этапе медицинской помощи. Вместе с тем лишь у небольшого числа пациентов эти расстройства могут принять упорное продолжительное течение и нуждаться в стационарном лечении.

Основные варианты функциональных расстройств кишечника включают [1]:

- ♦ Нарушения моторики: а) гипермоторные (повышение тонуса, ускоренная пропульсия), б) гипомоторные (снижение тонуса, замедленная пропульсия).
- ♦ Нарушения транспорта: а) гиперсекреция ионов и воды в просвет кишки, б) повышенная абсорбция ионов и воды в толстой кишке.

♦ Нарушения секреции слизи: а) избыточная секреция слизи, б) пониженная секреция слизи.

Функциональные кишечные расстройства в новой редакции Римских критериев IV (2016) рассматриваются как спектр кишечных симптомов, который формирует 6 категорий [2], представленных в таблице 1.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является самым распространенным функциональным заболеванием кишечника (в большинстве стран мира частота встречаемости СРК составляет в среднем около 20%, варьируя от 9 до 48%) [3]. СРК является крайне важной социальной проблемой, поскольку часто диагностируется у лиц молодого трудоспособного возраста, значительно влияет на качество жизни пациентов, наносит экономический ущерб обществу в плане прямых затрат на медицинское обслуживание и лечение, а также компенсацию временной нетрудоспособности. Согласно современным представлениям, СРК — это биопсихосоциальное функциональное кишечное расстройство, в основе которого лежит взаимодействие двух основных патогенетических механизмов: психосоциального воздействия и сенсорно-моторной дисфункции, т. е. нарушения висцеральной чувствительности и двигательной активности.

В Римских критериях IV постулируется, что главный симптом СРК — боль (не дискомфорт) в животе, связанная с дефекацией, в ассоциации с нарушением кишечного опорожнения [2]. Термин «дискомфорт» изъят из определения и диагностических критериев СРК, поскольку он по-разному трактуется пациентами на различных языках и представляет собой слишком неопределенное понятие. Кроме того, не учитываются такие симптомы, как вздутие, растяжение или другие ощущения пациента. Для постановки диагноза СРК пациент должен испытывать абдоминальную боль по меньшей мере 1 день в неделю в течение 3 последних месяцев (в Римских критериях III — по меньшей мере 3 дня в течение месяца), ассоциированную с 2 или более из следующих симптомов:

- связана с дефекацией;
- ассоциирована с изменением частоты стула;
- ассоциирована с изменением формы стула.

Критерии валидны при условии их наличия в течение последних 3 мес. с началом симптомов не менее 6 мес. назад.

Частота встречаемости болевого абдоминального синдрома при СРК достаточно велика и составляет 96%. Боль может быть различной интенсивности, локализуется, как правило, внизу живота, хотя может отмечаться и в других его отделах. Она часто усиливается после нарушения диеты, при всплеске эмоций, на фоне нервного и физического переутомления, связана с дефекацией (не всегда

Таблица 1. Римские критерии IV. Функциональные кишечные расстройства

Раздел С	Функциональные расстройства кишечника
C1	Синдром раздраженного кишечника (СРК) СРК с преобладанием запора СРК с преобладанием диареи СРК смешанного типа Неклассифицируемый СРК
C2	Функциональный запор
C3	Функциональная диарея
C4	Функциональное абдоминальное вздутие
C5	Неспецифическое функциональное кишечное расстройство
C6	Опиоид-индуцированный запор

уменьшается после акта дефекации или отхождения газов) и, что особенно важно, не беспокоит в ночное время [3].

Необходимо отметить, что для других функциональных расстройств кишечника (например, функциональный запор, функциональная диарея) проявления боли в животе не характерны, тогда как дискомфорт, вздутие, растяжение или какие-либо другие ощущения могут встречаться достаточно часто.

Выделяют 4 основных механизма формирования абдоминальной боли: висцеральная, париетальная (соматическая), иррадиирующая и психогенная. Висцеральная боль возникает при наличии патологических стимулов во внутренних органах (повышение давления в полном органе и растяжение его стенок и др.) и определяется порогом висцеральной чувствительности (табл. 2) [3].

Соматическая боль обусловлена наличием патологических процессов в париетальной брюшине и тканях. Психогенная боль возникает при отсутствии соматических причин и обусловлена дефицитом ингибирующих факторов и/или усилением нормальных входящих афферентных сигналов вследствие поражения центральных контролирующих механизмов и/или снижения синтеза биологически активных субстанций. Боль постоянная, резко снижающая качество жизни, она не связана с нарушением моторики, приемом пищи, перистальтикой кишечника, дефекацией и другими физиологическими процессами. В психическом статусе больного нередко выявляются симптомы навязчивости, фобических и депрессивных состояний.

При функциональных расстройствах кишечника патогенетические механизмы формирования боли могут быть различными и носить изолированный или сочетанный характер: висцеральный генез нередко сочетается

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки висцеральной и соматической (париетальной) боли

Признак	Висцеральная боль	Париетальная боль
Характер боли	Давящая, спастическая, тупая	Острая, интенсивная
Локализация	Разлитая, неопределенная	Точечная в месте раздражения
Длительность	От минуты до нескольких месяцев	Постоянная
Ритмичность (связь с пищей, временем суток, дефекацией)	Характерна	Отсутствует
Иррадиация	Бывает при интенсивной боли, соответствует пораженному органу	Имеется в большинстве случаев
Болезненность при пальпации	В месте локализации боли	В месте больного органа
Лекарственная терапия	Препараты, нормализующие моторику органа	Не эффективна; обезболивание противопоказано



Рис. 1. Этиопатогенетические взаимосвязи при функциональных нарушениях ЖКТ (с учетом Римских критериев IV, в модификации авторов)

с иррадирующим и/или психогенным механизмами [1]. При этом важно подчеркнуть, что этиопатогенез СРК до сих пор не изучен, хотя взгляд на формирование и развитие функциональных расстройств ЖКТ дополнился новыми этиопатогенетическими взаимосвязями (рис. 1) [2, 4, 5].

Вместе с тем нарушения двигательной активности и чувствительности, возникающие при сбое взаимодействия таких регуляторных систем, как ЦНС, периферическая нервная система (симпатическая и парасимпатическая), энтеральная нервная система, нейротрансмиттеров являются основополагающими [5, 6]. При этом изменения восприятия боли обусловлены снижением порога болевой чувствительности или более интенсивными ощущениями боли при нормальном пороге восприятия. Изменения двигательной активности кишечника связаны с повышенной чувствительностью воспринимающего аппарата кишечника в ответ на нормальный стимул к сокращению, что проявляется гиперкинетической реакцией, а при нормальной чувствительности — гиперкинетическим ответом.

Для уточнения функционального характера боли необходимо исключить у пациентов так называемые «симптомы тревоги», или «красные флаги» [2]:

Таблица 3. Особенности болевого синдрома при патологии толстой кишки

Патология	Характер боли
Острая анальная трещина	Внезапная, локальная, интенсивная, обжигающая боль, непосредственно связанная с дефекацией
Неполный свищ прямой кишки, папиллит	Сопровождающая дефекацию, тупая, жгучая
Колит, проктит	Давящая боль, иногда связанная с дефекацией
Тромбоз геморроидальных узлов, острый парапроктит, свищ прямой кишки, опухоль	Постоянная боль
Геморрой с выпадением узлов, анальные полипы и опухоли	Чувство инородного тела

- при сборе жалоб и анамнеза: немотивированное уменьшение массы тела, начало заболевания в пожилом возрасте, сохранение симптомов в ночные часы (в период сна), постоянная интенсивная боль в животе как единственный и основной симптом, прогрессирование выраженности симптомов, онкология толстой кишки у родственников;
- при физикальном обследовании: лихорадка, гепато-, спленомегалия;
- при лабораторном обследовании: кровь в кале, лейкоцитоз, анемия, увеличение СОЭ, изменения биохимических показателей крови.

Вместе с тем необходимо учитывать, что «симптомы тревоги» могут сочетаться с СРК (например, при наличии крови в кале при геморрое).

При наличии толстокишечной дисфункции, протекающей с болевым синдромом, необходимо у пациента более детально собирать анамнез и уточнять особенности болевых проявлений и, при необходимости, акта дефекации и характера стула. Так, на начальных этапах органические заболевания (аппендицит, дивертикулярная болезнь и пр.) могут сопровождаться висцеральной болью, затем в случае присоединения воспаления брюшины — париетальной [7]. Кроме того, болевой синдром при органическом поражении толстой кишки имеет ряд особенностей (табл. 3).

Безусловно, важно еще раз подчеркнуть тот факт, что помимо наличия «симптомов тревоги», отличиями функциональных расстройств кишечника от органической патологии являются многообразие клинических проявлений — как гастроэнтерологических, так и внекишечных, а также наличие психоневрологических жалоб. Появление впервые признаков заболевания после 50 лет ставит под сомнение диагноз функциональной кишечной патологии и требует исключения в первую очередь колоректального рака. При этом боль в животе, являясь ключевым симптомом при СРК, может в разное время дня иметь различную локализацию, тогда как боль, ассоциированная с опухолью, обычно фиксированна [8]. Факторами риска возникновения опухолей толстой и прямой кишки являются [9]:

1. Возраст старше 50 лет (подавляющее большинство пациентов с опухолями толстой и прямой кишки имеют возраст 60–70 и более лет).
2. Хронические заболевания кишечника (язвенный колит, полипоз толстой кишки).
3. Наследственная предрасположенность (семейный полипоз толстой кишки, наследственный колоректальный рак).
4. Ежедневное табакокурение (15–20 и более сигарет в сутки).

Многообразие генеза поражений толстой кишки определяет трудности диагностического поиска и требует достаточно широкого спектра исследований для уточнения характера патологии. Комплекс необходимых исследований должен включать [1, 9]:

- ♦ Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование с оценкой функционального состояния печени (общий билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, γ-ГТП), копрограмма (для оценки энтерального или колитического синдрома), кал на дисбактериоз, анализ кала на скрытую кровь.
- ♦ Инструментальная диагностика: ректороманоскопия, ирригоскопия (позволяет не только исключить органические заболевания, но и выявить некоторые специфиче-

ческие функциональные нарушения: неравномерные гаустрации, участки спазмов и атонии), колоноскопия с биопсией, фиброгастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭКГ; при необходимости — ангиография, лапароскопия.

♦ Консультации специалистов: гастроэнтеролога и/или колопроктолога; по показаниям: гинеколога, уролога, психотерапевта, невропатолога.

Возможный алгоритм диагностики причин боли в животе при функциональной и органической патологии кишечника представлен на рисунке 2.

Терапия функциональных заболеваний толстой кишки, в частности коррекция абдоминального болевого синдрома, может представлять значительные трудности из-за смешанных механизмов. Лечение должно быть комплексным, направленным на ликвидацию взаимозависимых центральных и висцеральных вредных воздействий, нормализацию моторной и сенсорной функций [1].

Пути устранения боли при функциональных расстройствах ЖКТ:

- ♦ Центральные воздействия:
 - устранение психосоциальной причины нарушений;
 - немедикаментозная психотерапия;
 - психотропные препараты.
- ♦ Висцеральные воздействия:
 - нормализация моторной функции ЖКТ;
 - уменьшение висцеральной гиперчувствительности;
 - восстановление нормального пассажа;
 - купирование метеоризма (при необходимости).

Ведущую роль в структуре абдоминального болевого синдрома наиболее часто играет спастическая висцеральная боль, в основе которой лежит непроизвольное сокращение гладких мышц кишечника, не сопровождающееся их немедленным расслаблением. Согласно Римским критериям IV, а также рекомендациям по диагностике и тактике лечения СРК у взрослых (National Institute for Health and Clinical Excellence — NICE 2017), лекарственную терапию предлагается назначать по принципу преобладающего симптома [2, 8]. Для купирования боли в животе препаратами первого выбора следует считать гладкомышечные релаксанты (или спазмолити-



Рис. 2. Возможный алгоритм диагностики причин боли в животе при функциональной и органической патологии кишечника

ческие средства), которые, в отличие от анальгетиков, не только купируют боль как симптом, но и ослабляют или полностью устраняют спазм гладких мышц внутренних органов — непосредственную причину боли [6]. Спазмолитики используются для лечения боли в животе и спазмов при всех клинических вариантах СРК. Мета-анализ с участием 12 различных спазмолитиков показал, что этот класс препаратов лучше, чем плацебо, для

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ ПРИ РАССТРОЙСТВЕ ПИЩЕВАРЕНИЯ



Необутин® Тримебутин

Необутин® Ретард - единственный МНН тримебутин в дозировке 300 мг¹

- ✓ Принимается **ВСЕГО 2 раза в день**²
- ✓ Предупреждает повторное появление симптомов СРК
- ✓ Разработан специально для длительного приема

¹ <https://grls.rosminzdrav.ru/> / ² Инструкция по медицинскому применению препарата Необутин Ретард. Рег. удостоверение ЛП-003098, ЛП-003209

профилактики рецидивов симптомов СРК. В клинической практике спазмолитики назначаются для купирования постпрандиальных симптомов за 30 мин до еды.

Релаксанты, действующие на гладкую мускулатуру ЖКТ:

- ♦ Холинолитики:
 - атропинового ряда (М2);
 - гастропепинового ряда (М1);
 - производные скополамина (М3).
- ♦ Миотропные спазмолитики:
 - прямого действия: папаверин, дротаверин;
 - селективные: блокаторы натриевых каналов: мебеверин, гимекромон; блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ: пинаверия бромид, отилопия бромид.

Прокинетики и нормокинетики, действующие на гладкую мускулатуру ЖКТ:

- ♦ Дофаминергические:
 - метоклопрамид;
 - домперидон;
 - итоприд.
- ♦ Опиоидные:
 - тримебутин — полный агонист опиоидных рецепторов ЖКТ.

Как уже было отмечено выше, к основным патогенетическим факторам функциональных кишечных расстройств относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность. При этом нарушения моторики при разных функциональных заболеваниях толстой кишки могут протекать по типу гипотонии и атонии или иметь смешанный характер. В этих случаях боль обусловлена не спастическим компонентом, а растяжением стенок полого органа с повышением внутрипросветного давления. Универсальным регулятором моторики ЖКТ, который имеет заслуженную клиническую репутацию, является тримебутин — полный агонист всех трех типов периферических опиоидных рецепторов.

Механизм действия тримебутина заключается в стимуляции периферических опиоидных (энкефалиновых) рецепторов (μ -, κ -, δ -) на протяжении всего ЖКТ. Связывание с κ -рецепторами приводит к снижению мышечной активности, а связывание с μ - и δ -рецепторами вызывает ее стимуляцию. При этом препарат не оказывает влияние на другие рецепторы. Тримебутин оказывает прямое действие на гладкомышечные клетки через рецепторы миоцитов и ганглиев энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов [10]. Описано воздействие тримебутина на Na^+ -каналы, обуславливающие анестезирующее действие препарата и прямой спазмолитический эффект [11, 12]. Тримебутин воздействует на антиноцицептивную систему организма с повышением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Отмечено и влияние тримебутина на гомеостаз мышечной клетки в ЖКТ за счет того, что ограничивается выход K^+ из клетки.

Важно подчеркнуть, что, согласно данным сравнительных исследований, тримебутин сопоставим по клинической эффективности с такими спазмолитиками, как пинаверия бромид и мебеверин в терапии боли в животе при СРК [13, 14]. В исследовании M.Z. Rahman et al. показано, что применение тримебутина статистически достоверно улучшает качество жизни пациентов с СРК в сравнении с пациентами, принимавшими мебеверин ($p < 0,05$) [15].

На российском фармацевтическом рынке на данный момент присутствуют только дженерические препараты тримебутина: Необутин® (выпускается в таблетированной форме в дозировках 100 и 200 мг) и Необутин® Ретард (в дозировке 300 мг). При этом необходимо отметить, что Необутин® Ретард — единственный тримебутин в России в данной дозировке, что позволяет принимать препарат всего 2 р./сут (тримебутин 200 мг — 3 таблетки в день), добиться высокого уровня комплаентности с учетом частую длительного курса терапии. Препарат назначается взрослым и детям старше 12 лет по 300 мг 2 р./сут курсом до 4-х нед. [16].

Таким образом, в коррекции функциональных расстройств ЖКТ, в первую очередь такого проявления, как боль в животе, препаратом выбора с большими перспективами применения может являться препарат Необутин® Ретард.

Литература

1. Пахомова И.Г. Заболевания толстой кишки: от функциональных расстройств к органической патологии // Медицинский совет. 2013. № 5. С. 46–53 [Pakhomova I.G. Zabolevaniya tolstoy kishki: ot funktsional'nykh rasstroystv k organicheskoy patologii // Meditsinskiy sovet. 2013. № 5. С. 46–53 (in Russian)].
2. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // Gastroenterol. 2016. Vol. 150 (6). P. 1262–1279.
3. Шульпекова Ю.В., Ивашкин В.Т. Симптом висцеральной боли при патологии органов пищеварения // Врач. 2008. № 9. С. 12–16 [Shul'pekova YU. V., Ivashkin V.T. Simptom vistseral'noy boli pri patologii organov pishchevareniya // Vrach. 2008. № 9. С. 12–16 (in Russian)].
4. Маев И.В., Черемушкин С.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкина Н.В. Алгоритм ведения пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Римские критерии IV // PMJ. 2017. № 10. С. 718–722 [Mayev I.V., Cheremushkin S.V., Kucheryavyy YU.A., Cheremushkina N.V. Algoritm vedeniya patsiyentov s sindromom razdrzhennogo kishchchnika. Rimskiy kriterii IV // RMZH. 2017. № 10. С. 718–722 (in Russian)].
5. Camilleri M., Lasch K., Zhou W. Irritable bowel syndrome: Methods, mechanisms, and pathophysiology. The confluence of increased permeability, inflammation, and pain in irritable bowel syndrome // Am J Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2012. Vol. 303 (7). P. 775–785.
6. Пахомова И.Г., Белоусова Л.Н. Синдром раздраженного кишечника. Новые возможности фармакотерапии // PMJ. 2014. № 31. С. 2222–2227 [Pakhomova I.G., Belousova L.N. Sindrom razdrzhennogo kishchchnika. Novyye vozmozhnosti farmakoterapii // RMZH. 2014. № 31. С. 2222–2227 (in Russian)].
7. Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 336 с. [Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Prakticheskaya gastroenterologiya. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2010. 336 s. (in Russian)].
8. Обзор обновлений зарубежных клинических рекомендаций по гастроэнтерологии за 2017 год (Электронный ресурс) [Obzor obnovenii zarubejnyh klinicheskikh rekomendatsii po gastroenterologii za 2017 god (in Russian)]. URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles/Obzor-obnovenii-zarubejnyh-klinicheskikh-rekomendatsii-pogastroenterologii-za-2017-god.html>. Дата обращения: 12.03.2018.
9. Синдром раздраженного кишечника: учебное пособие / под ред. Шаробаро В.И. Смоленск, 2011. 72 с. [Sindrom razdrzhennogo kishchchnika: uchebnoye posobiye / pod red. Sharobaro V.I. Smolensk, 2011. 72 s. (in Russian)].
10. Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А. Тримебутин в лечении гастроинтестинальных функциональных расстройств // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 11 (6). С. 1072–1076 [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V., Grishechkina I.A. Trimebutin v lechenii gastrointestinal'nykh funktsional'nykh rasstroystv // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016. № 11 (6). С. 1072–1076 (in Russian)].
11. Chevalier E., Pétoux F., Chovet M., Langlois A. Beneficial effect of trimebutine and N-monomethyl trimebutine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats // Life Sci. 2004. Vol. 76 (3). P. 319–329.
12. Zhong Y.Q., Zhu J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrheadominant irritable bowel syndrome // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2007. Vol. 46 (11). P. 899–902 (Article in Chinese).
13. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015. (Электронный ресурс). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0086064>. Дата обращения: 12.03.2018.
14. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // Mymensingh Med J. 2014. Vol. 23 (1). P. 105–113.
15. Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M. et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome // Mymensingh Med J. 2014. Vol. 23 (1). P. 105–113.
16. Инструкция по применению препарата Необутин Ретард [Instruktsiya po primeneniyu preparata, Neobutin Retard (in Russian)]. (Электронный ресурс). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92bcdc9c-4234-4f65-b53b-0c9e88262d5&t=319d4427-b053-437f-bfcc-7059ebcf74e3. Дата обращения: 05.03.2018.