

ТРИМЕБУТИН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

И ДРУГИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Синдром раздраженного кишечника рассматривается в качестве эталона для понимания патогенетической сути функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). В основе развития ФГИР лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Актуальной проблемой является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих многоцелевым эффектом, влияющим одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие при наличии коморбидной патологии. В представленном обзоре рассмотрены возможности тримебутина для лечения ФГИР.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, лечение, тримебутин, Необутин®.

D.I. TRUKHAN, MD, PhD, I.A. GRISHECHKINA

TRIMEBUTIN IN THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME AND OTHER FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

Irritable bowel syndrome is seen as a «reference» for understanding pathogenetic essence of functional gastrointestinal disorders. At the basis of functional gastrointestinal disorders are combined morphological and physiological abnormalities associated with visceral hypersensitivity, impaired gastrointestinal motility, the protective mucosal barrier, immune function and composition of the intestinal microbiota, as well as disorders of the central nervous system. An important problem is the optimization of drug therapy in the treatment strategy implying functional gastrointestinal disorders priority to the use of drugs that have a multipurpose effect, simultaneously affecting several pathogenetic links of these diseases, or have a beneficial effect in the presence of comorbid pathology. This review considered trimebutine possibilities for the treatment of functional gastrointestinal disorders.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, treatment, trimebutine, Neobutin®.

В настоящее время функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) рассматриваются как наиболее распространенная патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в основе которой лежат комбинированные морфологические и физиологические отклонения, связанные с висцеральной гиперчувствительностью, нарушениями моторики ЖКТ, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, а также расстройствами со стороны центральной нервной системы (ЦНС).

Изучением патофизиологии ФГИР, разработкой, совершенствованием и внедрением их классификации, диагностических критериев и практических алгоритмов ведения пациентов занимается международная группа экспертов, результатом деятельности которой являются международные рекомендации, известные как «Римские критерии». Последняя редакция документа «Римские критерии IV» (2016) определяет ФГИР как «расстройства взаимодействия («ЖКТ – ЦНС» – «кишка – головной мозг» (disorders of gut-brain interaction) [1]. Классификация основных ФГИР (группы А, В, С) приведена в *таблице*.

В качестве эталона для понимания патогенетической сути ФГИР рассматривается синдром раздраженного

кишечника, являющийся наиболее распространенной и изученной патологией.

Последняя редакция «Римских критериев IV» уточняет диагностические критерии и временной критерий СРК, под которым в настоящее время понимается наличие рецидивирующей абдоминальной боли в среднем как минимум 1 раз в неделю за предшествующие 3 месяца, ассоциированной с 2 и более симптомами/факторами: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула. При этом симптомы СРК анамнестически должны отмечаться в течение последних 6 месяцев и более при отсутствии явных анатомических и физиологических отклонений при проведении рутинного клинического обследования [1, 2].

Из последней редакции определения СРК исключен термин «дискомфорт» на основании того, что не во всех мировых языках имеется данное слово, и часто неопределенная трактовка пациентами понятия «дискомфорт» приводит к ошибочному диагнозу. Фраза «облегчение после дефекации» модифицирована и заменена на «связанную с дефекацией» в связи с тем, что у довольно значительной части больных этого облегчения не происходит, а ряд пациентов с СРК отмечают ухудшение после дефекации [2].

В «Римских критериях IV» официальное признание получил синдром перекреста функциональных нарушений (overlap syndrome), т. е. возможность наличия у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений и переход их из одной формы в другую, например сочетание СРК и ФД [1].

Практикующему врачу с учетом многообразия клинической картины функциональных нарушений приходится часто корректировать лечение в связи с меняющейся клинической картиной, в том числе при сочетанных функциональных нарушениях, например СРК + ФД, СРК + билиарная дисфункция, ФД + билиарная дисфункция, а также при смене клинического варианта СРК. Все это требует пересмотра подхода к терапии и заставляет врача постоянно изменять тактику лечения.

Соответственно, актуальным является оптимизация лекарственной терапии, подразумевающая в лечебной тактике ФГИР приоритет применения препаратов, обладающих мультитаргетным эффектом, влияющим одновременно на несколько патогенетических звеньев этих заболеваний или же оказывающим благоприятное действие при наличии коморбидной патологии.

К патогенетическим факторам ФГИР, которые можно считать доказанными в настоящее время, относятся нарушения моторики ЖКТ и висцеральная гиперчувствительность [3, 4].

Одним из широко применяемых и хорошо изученных регуляторов моторики является тримебутин – универсальный регулятор моторики ЖКТ, который является полным агонистом всех трех типов периферических опиоидных рецепторов. Тримебутин – 2-(диметиламино)-2-фенилбутилэфир 3,4,5-триметоксибензойной кислоты – синтезирован Laboratoires Jouveinal (Франция) в 1969 г. По фармакологическому указателю тримебутин относится к группам «Спазмолитики миотропные» и «Стимуляторы моторики ЖКТ, в том числе рвотные средства». По АТХ – к группе «Препараты для лечения функциональных расстройств кишечника» и имеет код A03AA05.

Механизм действия тримебутина заключается в стимуляции периферических опиоидных (энкефалиновых) рецепторов (μ -, κ -, δ -) на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (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 на миоцитах и в ганглиях энтеральной нервной системы, имитируя действие энкефалинов [5, 6]. Описано воздействие тримебутина на Na^+ -каналы, обуславливающие анестезирующее действие препарата и прямой спазмолитический эффект [7]. Тримебутин воздействует на антиноцицептивную систему организма с повы-

шением порога болевой чувствительности, модификацией оценки боли, снижением чувствительности рецепторов к медиаторам воспаления. Более того, тримебутин обладает местным обезболивающим действием, которое в 17 раз превышает действие лидокаина [8]. Отмечено и влияние тримебутина на потенциал-зависимые Ca^{++} -каналы: L-тип Ca^{++} -каналов/ВКса-каналы, что объясняет его физиологичность – тримебутин поддерживает гомеостаз мышечной клетки в ЖКТ за счет того, что ограничивает выход K^+ из клетки [9].

Тримебутин стимулирует эвакуаторную функцию желудка, нормализует моторику кишечника, способствует купированию ощущения вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокINETических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ [10, 11]. Действие тримебутина на висцеральные сенсорные афферентные нервы дополняет его благоприятный эффект при лечении функциональных заболеваний ЖКТ. Кроме того, тримебутин оказывает влияние и на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, активируя энтеральную нервную систему, способствуя высвобождению желудочно-

Таблица. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств (группы А, В, С) «Римские критерии IV» [1]

А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль	
	А2. Функциональная изжога	
	А3. Рефлюксная гиперчувствительность	
	А4. Ком в горле	
	А5. Функциональная дисфагия	
В. Гастродуоденальные расстройства	В1. Функциональная диспепсия (ФД)	В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром (ПДС)
		В1б. Эпигастральный болевой синдром (ЭБС)
	В2. Расстройства отрыгивания	В2а. Чрезмерная супрагастральная отрыжка
		В2б. Чрезмерная желудочная отрыжка
	В3. Тошнотные и рвотные расстройства	В3а. Синдром хронической тошноты и рвоты
		В3б. Циклический рвотный синдром
		В3с. Синдром чрезмерной каннабиоидной рвоты
	В4. Руминационный синдром	
С. Кишечные расстройства	С1. Синдром раздраженного кишечника (СРК)	СРК с преобладанием запора
		СРК с преобладанием диареи
		СРК смешанного типа
		Неклассифицируемый СРК
	С2. Функциональный запор	
	С3. Функциональная диарея	
	С4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение	
	С5. Неспецифический функциональный кишечный синдром	
	С6. Опиод-индуцированный запор	

кишечных гормонов – мотилина, вазоактивного кишечного пептида (ВИП), гастрина и глюкагона, обладающих прокинетическим потенциалом [5, 11, 12].

Таким образом, тримебутин является селективным желудочно-кишечным спазмолитиком с выраженной анастезирующей и прокинетической активностью. На протяжении многих лет тримебутин применяется в различных странах мира для лечения функциональных нарушений ЖКТ у взрослых и детей.

После приема внутрь тримебутин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 1–2 ч. Тримебутин биотрансформируется в печени и выводится с мочой преимущественно в виде метаболитов (примерно 70% в течение первых 24 ч). $T_{1/2}$ – около 12 ч.

В нашем пилотном исследовании приняли участие 24 пациента с СРК (19 женщин и 5 мужчин, средний возраст $35,3 \pm 2,4$ года) с абдоминальной болью умеренной интенсивности 4–7 баллов (в среднем $5,1 \pm 1,1$ балла) по визуальной аналоговой шкале боли (оценка 0 – отсутствие боли, 10 – максимальная, нестерпимая боль) и не принимавших ранее для купирования абдоминальной боли тримебутин.

На первом этапе исследования мы оценивали время наступления эффекта от приема пациентами 1 таблетки тримебутина (препарат Необутин®) в дозе 200 мг. Перед приемом препарата Необутин® пациенты оценивали боль по 10-балльной шкале боли. Через 20 мин после приема препарата все пациенты отметили исчезновение (21 пациент, 87,5%) или существенное уменьшение боли (3 пациента – 12,5%, из которых 2 пациента первоначально оценивали боль на 6 баллов, через 20 мин на 1 балл, а 1 пациент, который первоначально оценивал боль на 7 баллов, через 20 мин оценил ее в 2 балла). Спустя еще 10 мин эти 3 пациента отметили полное исчезновение абдоминальной боли. Таким образом, прием тримебутина позволяет быстро купировать боль спустя 20 мин после его приема.

Эффективность тримебутина при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) продемонстрирована в ряде метаанализов [13–16] и обзоров [11, 17]. Тримебутин благоприятно действует как при гипокинетических, так и при гиперкинетических формах нарушений моторной деятельности кишечника. Тримебутин назначают по 100–200 мг 3 раза в сутки перед едой (на курс 3–4 недели). У больных с СРК с преобладанием кишечной гипотонии исключительно эффективен тримебутин по 300 мг/сут, через 7 дней дозу увеличивают до 600 мг/сут [11]. Модулирующий эффект тримебутина на моторику кишечника у больных СРК продемонстрирован в российском исследовании [12], в котором через 4 недели терапии препаратом тримебутин в суточной дозе 600 мг у пациентов с СРК с запорами частота стула увеличилась у 94% больных, а у пациентов с СРК с диареей уменьшилась у 75% больных. В рандомизированном исследовании, проведенном в Китае, включавшем пациентов с функциональной диспепсией и СРК с диареей, показана высокая эффективность тримебутина в коррекции диареи [18].

При проведении клинических исследований разные авторы относили тримебутин к различным фармакологическим группам в зависимости от механизма влияния на ЖКТ.

При изучении действия тримебутина на гиперкинетические расстройства моторики и выраженность абдоминальной боли исследователи относили препарат к группе спазмолитиков [14], а при изучении его влияния при гипокинетических расстройствах ЖКТ препарат расценивался как прокинетик [19]. Ретроспективное наблюдение в течение 4 лет за пациентами с СРК свидетельствует о наибольшей эффективности в лечении СРК тримебутина в комбинации с анксиолитиками и пробиотиками [20]. Эффективность тримебутина в лечении пациентов с хроническим запором – увеличение толстокишечного транзита и частоты стула – отмечена и в ряде других исследований [21–23].

В сравнительных исследованиях отмечена схожая клиническая эффективность тримебутина и других спазмолитиков: пинаверия бромид [24], мебеверина [25, 26] и феноверина [27] в лечении пациентов с СРК.

Тримебутин представляет собой препарат выбора при сочетанной патологии ФД и СРК как наиболее частой ассоциации нарушений моторики (желудок, двенадцатиперстная кишка, кишечник). Эффект тримебутина связан с восстановлением разных форм расстройств моторики желудочно-кишечного тракта (как верхних отделов – желудок, двенадцатиперстная кишка, так и толстого кишечника) [28–31]. Ускорение опорожнения желудка в сочетании со снижением висцеральной гиперчувствительности позволяет тримебутину эффективно воздействовать и на симптомы ГЭРБ, что было продемонстрировано в греческом исследовании при лечении тримебутином пациентов с СРК и сопутствующей ГЭРБ [32]. В исследовании прокинетических эффектов тримебутина было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% и модулирующее действие тримебутина на электрическую активность ЖКТ [33].

В одном из первых исследований применения тримебутина при патологии билиарного тракта была отмечена его эффективность регуляции моторики и тонуса сфинктера Одди после холецистэктомии [34]. Дальнейшее исследование применения тримебутина в терапии пациентов с функциональными расстройствами билиарной системы подтвердило, что тримебутин эффективно купирует симптомы функциональных и диспепсических расстройств у большинства пациентов с дисфункциями желчного пузыря и сфинктера Одди [5, 35]. Четырехнедельный курс терапии тримебутином 200 мг 3 раза в день приводит к нормализации сократительной функции желчного пузыря у больных с функциональными расстройствами как гипомоторного, так и гипермоторного типа. Тримебутин оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди у больных желчно-каменной болезнью, перенесших холецистэктомию, что подтверждается существенным уменьшением диаметра холедоха к завершению курсовой терапии у большинства пациентов. При этом тримебутин хорошо переносится больными, не оказывает побочных эффектов и не влияет на показатели клинического и биохимического анализа крови, что подтверждает его безопасность [5]. Исследование на здоровых пациентах показало отсутствие влияния на ЧСС и показатели автономной нервной системы [36].

Еще одним свидетельством безопасности тримебутина является и опыт его применения в педиатрической прак-

тике. Тримебутин в форме суспензии разрешен к применению с младенческого возраста, а в таблетированной форме – с 3-летнего возраста.

Согласно многочисленным обзорам [37, 38], применение тримебутина у детей с СРК высокоэффективно (имеет уровень доказательности В) и безопасно. В исследовании С. Dupont и соавт. [39] был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. В турецком исследовании [40] у 345 детей (4–18 лет) с СРК терапия тримебутином была эффективна у 94,9% группы тримебутина по сравнению с 20,5% группы сравнения, в которой использовались немедикаментозные методы ($p < 0,0001$).

В российском сравнительном исследовании оценки эффективности терапии пробиотиками или препаратами, координирующими моторику кишечника, у детей с СРК наиболее выраженный эффект от купирования симптомов СРК был достигнут в группе комбинированной терапии (тримебутин + пробиотик) [41]. В другом российском исследовании у детей с СРК с запорами и нарушениями кишечного микробиоценоза применение тримебутина и пребиотика инулина с масляной кислотой эффективно способствовало улучшению состояния пациентов, нормализации состава кишечной микрофлоры и спектра короткоцепочечных жирных кислот [42].

Эффективность и безопасность тримебутина в педиатрической практике при лечении СРК и других функциональных нарушений ЖКТ отмечена и в других отечественных исследованиях [43–46]. Применение тримебутина у детей с атопическим дерматитом в составе комплексной терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения повышает общую эффективность лечения атопического дерматита [47]. Обосновано применение тримебутина для лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЭРБ [48], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [49], хроническим панкреатитом [50].

С 2001 г. на российском фармацевтическом рынке отсутствует оригинальный препарат тримебутина (Debridat®), и единственным препаратом тримебутина долгое время был российский генерический препарат Тримедат.

В мае 2016 г. фармацевтическое предприятие «Оболенское» (OBL Pharm) представило новый препарат тримебутина Необутин®. Необутин® – безрецептурный препарат, который, как видно из представленного выше обзора, может решать сразу несколько проблем пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта: устранять боли и спазмы, нормализовать моторику ЖКТ.

Необутин® незаменим при функциональных нарушениях ЖКТ, сопровождающихся болями и коликами в брюшной полости, спазмами кишечника, метеоризмом, диареей и/или запором, а также моторными расстройствами. Лекарственный препарат может применяться при ГЭРБ, помогает устранять диспепсические расстройства при гастродуоденальных заболеваниях, патологии билиарного тракта, назначается в случаях послеоперационной паралитической кишечной непроходимости, а также

Необутин®

Тримебутин



УСТРАНЕНИЕ БОЛИ

УСТРАНЕНИЕ СПАЗМА

НОРМАЛИЗАЦИЯ МОТОРИКИ

- Синдром раздраженного кишечника
- Послеоперационная паралитическая кишечная непроходимость

Рег. удостоверение ЛП-003098 от 20.07.2015
ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

obl pharm

во время подготовки к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям ЖКТ.

Необутин® выпускается в таблетированной форме с дозировкой 100 и 200 мг. Препарат принимается внутрь до приема пищи. Взрослым и детям старше 12 лет средство назначается по 100–200 мг 3 раза в сутки. Эффект от препарата наступает сразу же, однако курс лечения во всех случаях составляет четыре недели. Для предотвращения рецидива Необутин® необходимо использовать до 12 недель.

В педиатрической практике удобнее пользоваться таблетками Необутин® 100 мг: рекомендуемая доза для детей от 5 до 12 лет – 50 мг 3 раза в сутки, детям с 3 до 5 лет назначается по 25 мг 3 раза в сутки.

Появление на российском фармацевтическом рынке препарата Необутин® повышает доступность эффективной и безопасной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у взрослых пациентов и в педиатрической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Drossman DA, Hasler WL, Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*, 2016, 150 (6): 1262–79.
2. Brian E. Lacy, Fermin Mearin, Lin Chang et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 2016, 150: 1393–407.
3. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с.
4. Трухан Д.И., Филимонов Е.Л. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина, 2016. 168 с.
5. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Эффективность агониста опиатных рецепторов тримебутина в терапии нарушений моторной функции желчевыводящих путей. *Consilium Medicum*, 2008, 08: 52–7.
6. Булгаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии. *Фарматека*, 2011, 2: 26–31.
7. Roman FJ, Lanet S, Hamon J et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-mono-desmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999 Jun, 289(3): 1391–7.
8. Тримебутин. Электронный ресурс. URL: http://www.gastroscan.ru/handbook/144/4621?phrase_id=63828.
9. Lee HT, Kim BJ. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*, 2011 Jun, 34(6): 861–4.
10. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2011, 1: 19–25.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Возможности применения тримебутина в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 5: 12–6.
12. Минущин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. и др. Тримебутин при синдроме раздраженного кишечника. *Consilium medicum*, 2011, 8: 46–51.
13. Poynard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 1994 Oct, 8(5): 499–510.
14. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001 Mar, 15(3): 355–61.
15. Ruepert L, Quartero AO, de Wit NJ et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011 Aug 10, (8): CD003460. doi: 10.1002/14651858.CD003460.pub3.
16. Martínez-Vázquez MA, Vázquez-Elizondo G, González-González JA. Effect of antispasmodic agents, alone or in combination, in the treatment of Irritable Bowel Syndrome: systematic review and meta-analysis. *Rev Gastroenterol Mex*, 2012 Apr-Jun, 77(2): 82–90.
17. Delvaux M, Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*, 1997 Sep-Oct, 25(5): 225–46.
18. Zhong YO, Zhy J, Guo JN et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspepsia colixisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhong-hue Nei Ke Za Zhi*, 2007 Nov, 46(11): 899–902.
19. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007 Mar, 22(3): 304–10.
20. Rusu F, Dumitraşcu DL. Four years Follow-up of Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Rom J Intern Med*, 2015 Jan-Mar, 53(1): 63–72.
21. Moshal MG, Herron MA. A clinical trial of trimebutine (Mebutin) in spastic colon. *J Int Med Res*, 1979, 7(3): 231–4.
22. Schang JC, Devroede G, Pilote M. Effects of trimebutine on colonic function in patients with chronic idiopathic constipation: evidence for the need of a physiologic rather than clinical selection. *Dis Colon Rectum*, 1993 Apr, 36(4): 330–6.
23. Белоусова Е.А. Идиопатический медленно-транзитный запор: механизмы развития и возможности лечения. *Фарматека*, 2010, 15: 18–23.
24. Trimebutine Maleate and Pinaverium Bromide for Irritable Bowel Syndrome: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [Internet]. Source. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015 Nov.
25. Lüttecke K. A three-part controlled study of trimebutine in the treatment of irritable colon syndrome. *Curr Med Res Opin*, 1980, 6(6): 437–43.
26. Rahman MZ, Ahmed DS, Mahmuduzzaman M et al. Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*, 2014 Jan, 23(1): 105–13.
27. Kang SH, Jeon YT, Koo JS et al. Efficacy of fenoverine and trimebutine in the management of irritable bowel syndrome: multicenter randomized double-blind non-inferiority clinical study. *Korean J Gastroenterol*, 2013 Nov, 62(5): 278–87.
28. Минущин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта. Их диагностика и лечебные подходы. *Медицинский совет*, 2015, 13: 20–5.
29. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. Изд-во Чуваш. ун-та. 2013. 154 с.
30. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2013. 144 с.
31. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит. 2014. 160 с.
32. Kountouras J, Chatzopoulos D, Zavos C et al. Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*, 2002 Jan-Feb, 49(43): 193–7.
33. Gottrand F. Prokinetics in childhood. *Arch Pediatr*, 2010 Jun, 17(6): 737–8.
34. Barthet M, Bouvier M, Pecout C et al. Effects of trimebutine on sphincter of Oddi motility in patients with post-cholecystectomy pain. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998 Jul, 12(7): 647–52.
35. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебу-

тин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач*, 2014, 2: 56.

36. Distrutti E, Mencarelli A, Renga B et al. A nitro-arginine derivative of trimebutine (NO2-Arg-Trim) attenuates pain induced by colorectal distension in conscious rats. *Pharmacol Res*, 2009 May, 59(5): 319–29.

37. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: A review of randomised controlled trials. *Gut*, 2001 Feb, 48(2): 272–82.

38. Huertas-Ceballos A, Logan S, Bennett C, Macarthur C. Pharmacological interventions for recurrent abdominal pain (RAP) and irritable bowel syndrome (IBS) in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008 Jan 23, (1): CD003017.

39. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия. Современные представления о проблеме и возможности терапии. *Медицинский совет*, 2013, 10: 94–9.

40. Karabulut GS, Beşer OF, Erginöz E. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*, 2013 Jan, 19(1): 90–3.

41. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника при ЦРК у детей. *Фарматека*, 2014, 2: 33–7.

42. Бельмер С.В., Аюпьян А.Н., Ардатская М.Д. и др. Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором. *Вопросы детской диетологии*, 2014, 5: 19–27.

43. Бельмер С.В., Гасилина Т.В., Коваленко А.А., Карпина Л.М. Современные пути коррекции функциональных нарушений органов пищеварения у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2011, 2: 10–4.

44. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю., Кубалова С.С. и др. Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 5: 8–14.

45. Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. Патогенетически обоснованная стратегия терапии синдрома раздраженного кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2014, 1: 22–7.

46. Щербак В.А., Щербак Н.М. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей. *Забайкальский медицинский вестник*, 2014, 1: 123–31.

47. Короткий Н.Г., Паринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при atopическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии*, 2015, 4: 5–10.

48. Аюпьян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф. и др. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру*, 2014, 11: 45–9.

49. Шадрин О.Г., Платонова Е.М., Гарынычева Т.А. Новые возможности лечения сочетанных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей. *Здоровье ребенка*, 2012, 5: 21–5.

50. Лембрик И.С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей. *Педиатрическая фармакология*, 2014, 4: 120–3.