

015. СПАЗМОЛИТИКИ В ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Р.Г.Сайфутдинов - д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой терапии
ГОУ ДПО Казанская государственная
медицинская академия Росздрава

Реферат. Рассмотрены спазмолитики, применяемые при функциональной абдоминальной боли. Механизм их действия, показания, противопоказания и режим дозирования.

Ключевые слова: спазмолитики, абдоминальная боль.

R.G.Saifutdinov- Chair of Therapy, Kazan Medical Academy for Postdegree Education,

Abstract. Are considered spasmolytics used at functional abdominal pains. The mechanism of their action, the indication, contra-indication and a mode of dosages.

Key words: spasmolytics, abdominal pain.

Болевой синдром в желудочно-кишечном тракте возникает при расстройствах, сопровождающихся гиперкинетическими реакциями гладких мышц, развитием спазма, появлением отека вследствие воспаления. Последнее может оказывать давление на рядом лежащие органы вызывая боль. Не затрагивая органический характер боли хотелось бы остановиться на функциональных расстройствах при которых довольно широко применяют спазмолитики. Это касается функциональной дисфагии, функциональной боли за грудиной и пилороспазма, кишечных и билиарных нарушений.

В соответствии с римскими критериями III (2006), к функциональным расстройствам относят кишечные дисфункции: синдром раздраженного кишечника (СРК), функциональная диарея, функциональный запор, функциональная абдоминальная боль [21]. Нужно отметить, что практически все они сопровождаются нарушением кишечного транзита или абдоминальной болью, вызванной кишечным спазмом.

Существенное место среди причин гладкомышечного спазма принадлежит билиарным дисфункциям [12, 18]. Функциональные нарушения желчного пузыря (ЖП) проявляются нарушением сократительной функции, следствием чего является нарушение эвакуации желчи и растяжение пузыря, что вызывает болевые ощущения.

Дисфункция сфинктера Одди (СО) может быть связана с функциональными моторными, обычно спастическими, нарушениями сфинктера общего желчного протока, сфинктера панкреатического протока или их общего ампулярного протока [12]. В любом случае, дисфункция СО сопровождается абдоминальной болью спастического характера. Чаще всего это отмечается после холецистэктомии.

Двигательная функция ЖКТ контролируется центральной, периферической и энтеральной нервными системами. Кроме того, она регулируется желудочно-кишечными пептидами и молекулами, действующими на уровне подслизистого (Мейснеровского) и межмышечного (Ауэрбаховского) нервных сплетений [17, 20, 23, 15]. Все они поддерживают равновесие между стимулирующими и ингибирующими импульсами, что определяет нормальный тонус и сократительную активность гладких мышц.

Парасимпатическая и симпатическая нервная системы оказывают на ЖКТ разнонаправленное действие. Первая вызывает сокращение, а вторая - расслабление гладкой мускулатуры.

Нужно отметить, что не зависимо от многочисленных контролирующих систем двигательной активности ЖКТ, на конечном этапе работа гладкомышечных клеток зависит от уровня кальция в цитоплазме миоцита. Увеличение его концентрации сопровождается образованием комплекса актин-миозин и сокращением, а снижение - ведет к релаксации гладких мышц.

Рассмотрим известные механизмы, участвующие в гомеостазе Ca^{++} в миоците [19].

Ионы кальция в цитоплазму поступают через специализированные мембранные каналы и из саркоплазматического ретикула.

Нужно отметить, что открытие кальциевых каналов сопряжено с работой натриевых каналов. Последние запускают натрий в клетку при активации парасимпатической нервной системы через мускариновые рецепторы. При этом происходит деполяризация мембраны и открытие потенциал-зависимых кальциевых каналов.

Входящий в клетку Ca^{++} образует комплекс кальций-кальмодулин, способствующий фосфорилированию миозина и соединению его с актином (актин-миозиновый комплекс). Результатом этого является сокращение миоцита. Чем больше в цитоплазме Ca^{++} , тем сильнее сокращение (спазм).

Снижение тонуса и сократительной активности гладких мышц регулируется симпатической нервной системой и стимуляцией норадреналином а-адренергических рецепторов на поверхности миоцита. При этом из клетки выходят ионы калия (открытие калиевых каналов), что вызывает закрытие каналов для Ca^{++} и снижение его концентрации в цитоплазме.

Один из механизмов мышечного расслабления является цАМФ-зависимым и регулируется по принципу отрицательной обратной связи: увеличение концентрации Ca^{++} приводит к росту внутриклеточного цАМФ, что, снижает содержание ионов кальция в цитоплазме [5].

Снижение концентрации Ca^{++} в цитоплазме происходит также при его высвобождении из соединения с кальмодулином и выхода из клетки. Это стимулируется цГМФ-зависимой протеинкиназой [5, 19].

Выход кальция из клетки может происходить и при помощи кальциевого насоса - кальциевой АТФ-азы, располагающейся на внутренней поверхности мембраны. Для осуществления этого процесса необходим АТФ.

В общем случае патогенез гладкомышечного спазма независимо от уровня поражения обусловлен нарушением координации из любой указанных систем. Это может быть стресс, приводящий к изменению импульсов со стороны ЦНС, усиление парасимпатических или ослабление симпатических влияний, нарушение баланса нейротрансмиттеров и регуляторных пептидов (холецистокинин, мотилин, серотонин, нейротензин, эндогенные опиаты - энкефалины и эндорфины, вазоактивный интестинальный пептид) [17].

Поскольку гладкомышечный спазм является одной из основных составляющих абдоминальной боли, то его купирование очень актуально. К большому сожалению, на настоящий момент нет идеального средства для его ликвидации, поэтому, лечение должно быть комбинированным.

Согласно выше изложенного, рассмотрим основные препараты, которые могут расслабить гладкую мускулатуру ЖКТ.

- Холинолитики: атропинового ряда (M₂), гастропепинового ряда (M₁), производные скополамина (гиосцина бутилбромид (M₃, M₁)).
- Миотропные спазмолитики:
 - ❖ прямого действия: дротаверин, папаверин, мебеверин;
 - ❖ селективные блокаторы кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ: пиновериум бромид, отилония бромид, метеоспазмил.

Каждая из основных групп имеет свои преимущества и недостатки (см. табл.).

Нейротропные спазмолитики (M-холиноблокаторы) Используют при острой и хронической боли, обусловленной спазмом желудочно-кишечного тракта и желчных путей.	Миотропные спазмолитики Используют при хронической боли в животе, обусловленной спазмом желудочно-кишечного тракта и желчных путей
Выраженный спазмолитический эффект при приеме per os и введении per rectum	Невыраженный спазмолитический эффект
Быстрый спазмолитический эффект	Отсроченный спазмолитический эффект – на 5–7 день
Антисекреторное действие	Отсутствие антисекреторного действия
Доступность быстродействующих форм для приема per os и введения per rectum	Доступность средств отсроченного действия
Седативный эффект	Отсутствует седативный эффект

Холинолитики и миотропные спазмолитики [11, 22]. Сократительная активность гладких мышц инициируется парасимпатической нервной системой и стимуляцией ацетилхолином M-холинорецепторов на

мембране миоцита. Поэтому применение антихолинергических средств обосновано. Однако холинолитики, обладая системным действием, оказывают большое количество побочных эффектов. Это не позволяет применять их для длительного лечения. Из антихолинергических препаратов наибольшим спазмолитическим действием с менее выраженными, чем у атропина, побочными эффектами обладает гиосцина бутилбромид [3, 2].

Гиосцина бутилбромид (бускопан) имеет: более высокую селективность, без потери аффинности, по отношению к мускариновым рецепторам, расположенным в гладкомышечных клетках внутренних органов (блокада M₁, M₃-холинолинорецепторов в гладких мышцах внутренних органов - прямой спазмолитический эффект); дополнительный парасимпатический ганглий-блокирующий эффект (блокада M₁-холинолинорецепторов в спинальных ганглиях-ганглиоблокирующий эффект); низкую биодоступность (в связи с чем отмечается низкая концентрация в крови при использовании рекомендуемых доз). Не проникает через гематоэнцефалический барьер. При его приеме быстро наступает эффект: 20-30 мин после приёма таблеток и 8-10 мин после приёма суппозиторий. Может использоваться как для курсового лечения, так и «on demand» - по требованию. Что очень важно - применяется у детей с 6-летнего возраста. Дозировка: взрослые и дети старше 6 лет: по 1-2 таблетки 3 раза в день, либо по 1-2 суппозитории 3 раза в день.

Противопоказания: повышенная чувствительность к гиосцин-N-бутилбромиду или любому другому компоненту препарата, закрытоугольная глаукома, миастения, мегаколон.

Взаимодействие: усиление антихолинергического эффекта (трициклические антидепрессанты, антигистаминные препараты 1-го поколения), снижение активности (антагонисты допаминовых рецепторов-метоклопрамид), стимуляция тахикардии (агонисты β-адренорецепторов).

Побочные эффекты: сухость во рту, сухость кожных покровов, тахикардия; сонливость, парез аккомодации; возможна задержка мочи, которая обычно не выражена и разрешается самостоятельно; очень редки реакции повышенной чувствительности с кожными проявлениями, крайне редко сообщалось о появлении затрудненного дыхания.

На настоящий момент препаратами выбора для снятия спазма любого генеза и купирования боли, особенно при функциональных нарушениях, остаются миотропные спазмолитики. Они воздействуют на конечный этап формирования гиперкинезии, независимо от ее причины и механизма [4]. Существует несколько групп спазмолитиков, различающихся по механизму действия.

Миотропные спазмолитики

Традиционно используемые спазмолитики прямого действия, такие как папаверин и дротаверин не обладают избирательностью действия, т.е. влияют

на все ткани, где присутствуют гладкие мышцы, в т.ч. на сосудистую стенку, вызывая вазодилатацию. По механизму релаксирующего действия они являются ингибиторами фосфодиэстеразы - фермента, разрушающего внутриклеточный цАМФ и, по-видимому, цГМФ. Как было сказано выше, гомеостаз кальция в миоците регулируется разными механизмами, в т.ч. и циклическими нуклеотидами. Ингибирование фосфодиэстеразы способствует накоплению в миоците цАМФ и цГМФ, что уменьшает концентрацию Ca^{++} и приводит к расслаблению гладких мышц [5, 9].

Дротаверин (но-шпа) 40/80 мг. Фармакологическое действие – ингибирует фосфодиэстеразу и стабилизирует уровень цАМФ, уменьшает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки. Понижает тонус гладких мышц и двигательную активность внутренних органов, расширяет сосуды. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов препарата, тяжелая печеночная или почечная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность (синдром низкого сердечного выброса), детский возраст до 1 года. С осторожностью назначают при гипотензии. Ограничения к применению: непереносимость лактозы.

Побочные действия: желудочно-кишечные нарушения (редко — тошнота, запор); нарушения нервной системы (редко — головная боль, головокружение, бессонница); сердечно-сосудистые нарушения (редко — учащенное сердцебиение, очень редко — гипотензия).

В гладкой мускулатуре сосудистой системы механизм мышечного расслабления, зависимый от циклических нуклеотидов, преобладает над другими, поэтому спазмолитический сосудистый эффект папаверина и дротаверина может быть выражен сильнее, чем влияние на гладкие мышцы ЖКТ [6]. Вероятно, по этой же причине немногочисленные побочные эффекты этих препаратов имеют кардиоваскулярную направленность. Дротаверин обладает более выраженным, чем папаверин, спазмолитическим действием и, как правило, достаточно эффективно купирует острый спазм при разных патологических состояниях. Однако при хронической патологии, такой как СРК или билиарные расстройства, перорального приема этих средств в терапевтических дозах часто недостаточно, и возникает необходимость увеличения их дозы или парентерального введения. Хотя дротаверин и папаверин обычно хорошо переносятся, в больших дозах или при внутривенном применении они могут вызывать головокружение, понижение возбудимости миокарда, нарушение внутрижелудочковой проводимости, вплоть до развития атриовентрикулярной блокады.

Тримебутин (тримедат) был впервые синтезирован во Франции в 1969г. Тримедат, действуя на энкефалинэргическую систему кишечника,

является регулятором его перистальтики [13]. Действует на всем протяжении ЖКТ: снижает давление сфинктера пищевода, способствует опорожнению желудка, усилению перистальтики кишечника, способствует ответной реакции гладкой мускулатуры толстой кишки на пищевые раздражители. Восстанавливает нормальную физиологическую активность мускулатуры кишечника при различных заболеваниях ЖКТ, связанных с нарушениями моторики. Режим дозирования: взрослым и детям старше 12 лет: по 1-2 таб. (100-200 мг) 3 раза в сутки. Таблетка 200 мг имеет риск для деления. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата. Не рекомендуется применять препарат в I триместре беременности. Не рекомендуется назначать тримебутин в период лактации (грудного вскармливания), в связи с отсутствием достоверных клинических данных, подтверждающих безопасность применения препарата в этот период. В экспериментальных исследованиях не выявлено данных о тератогенности и эмбриотоксичности препарата. Побочные эффекты: редко: кожные аллергические реакции.

Метеоспазмил (содержит альверина цитрат и симетикон). Альверин - миотропный спазмолитик без м-холинолитической активности, регулирующий кишечную моторику и снижающий болевую чувствительность. Симетикон - гидрофобный компонент, снижающий поверхностное натяжение, препятствует вспениванию газов в кишечнике – снижает внутрипросветное давление и уменьшает количество газа в кишечнике. Механизм действия альверина. 1. Прямой эффект - блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки через потенциал-зависимые каналы (VOC). 2. Непрямой эффект - он также блокирует нейрорецепторы рецептор-зависимых каналов (ROC) и препятствует проникновению кальция в гладкомышечную клетку. 3. Ингибирует фосфодиэстеразу и обладает прямым релаксирующим действием на гладкомышечные клетки.

Влияние на висцеральную чувствительность ЖКТ: альверин действует на передачу нервных импульсов к периферическим и центральным нервным центрам через афферентные (центростремительные) нервные волокна (в специфических ноцицептивных волокнах). Это действие реализуется через рецепторы нейронов и 5HT_{1A} серотониновые рецепторы, расположенные в гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта. Следствием этого является уменьшение болевой чувствительности. Таким образом, альверин уменьшает кишечный моторный ответ на воздействие боли. Результатом этого действия является регулируемый эффект на моторику пищеварительного тракта.

Симетикон образует защитный слой на слизистой оболочке пищеварительного тракта и защищает слизистую оболочку ЖКТ от агрессивных факторов. Симетикон уменьшает поверхностное натяжение

пузырьков газа в пищеварительном тракте, что приводит к их разрыву и осаждению пены. Осаждение пены уменьшает общий объем газов, восстанавливает естественное всасывание через слизистую кишки, ускоряет транзит газов через кишечник и их экскрецию. Результат – уменьшение количества газа в кишечнике; снижение внутрипросветного давления.

Основные лечебные эффекты метеоспазмилла: 1) устранение абдоминальной боли (уменьшение висцеральной чувствительности пищеварительного тракта; спазмолитический эффект в отношении гладкой мускулатуры кишечника; снижение внутрипросветного давления в кишечнике); 2) устранение метеоризма (уменьшается вспенивание газов, улучшается их всасывание в кишечнике и облегчается их кумулятивная экскреция (выведение); 3) нормализация стула (за счет регулирующего воздействия на моторику кишечника).

Показания к применению: функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся болями в животе, расстройствами стула (запоры, диарея), вздутием, отрыжкой, тошнотой; метеоризм (вздутие живота вследствие скопления газов в кишечнике); болевой абдоминальный синдром, связанный с повышенным газообразованием, в послеоперационный период; подготовка к рентгенологическому, ультразвуковому или эндоскопическому исследованию органов брюшной полости.

Основные преимущества: воздействие на все основные симптомы функциональных заболеваний ЖКТ; селективность (избирательно действует на желудочно-кишечный тракт); отсутствие системных эффектов; спазмолитический эффект без развития гипотонии гладкой мускулатуры ЖКТ; безопасность и хорошая переносимость, определившие возможность безрецептурного отпуска препарата; возможность применения как у взрослых, так и у детей.

Назначается по 1 капсуле 2-3 раза в день. Продолжительность лечения 1-3 недели

Серотонинергические препараты (в РФ не зарегистрированы). В кишечнике серотонин (5-гидрокситриптамин=5-НТ) содержится в энтерохромаффинных клетках. Серотонин оказывает выраженное влияние на моторику кишечника посредством активации рецепторов. Антагонист 5-НТ₃-рецепторов (алосетрон) ингибирует моторику. Агонист 5-НТ₄-рецепторов (тегасерод, 6 мг) стимулирует перистальтику.

Мебеверина гидрхлорид (дюспаталин) обладает селективностью действия в отношении гладких мышц пищеварительного канала, преимущественно толстой кишки, не влияет на гладкомышечную стенку сосудов и не имеет системных эффектов, свойственных холинолитикам. Является блокатором натриевых каналов, что приводит к закрытию кальциевых каналов и ослаблению мышечных сокращений [1]. Селективность действия мебеверина обусловлена, по-видимому, тем, что в гладких мышцах ЖКТ

преобладает механизм увеличения концентрации кальция, опосредованный влиянием натрия и деполяризацией мембраны. Кроме того, препарат оказывает не только антиспастическое, но и нормализующее действие на стенку кишки, не подавляя полностью кишечные сокращения после гипермоторики, т.е. не вызывает рефлекторной гипотонии. Этот механизм обусловлен тем, что мебеверин препятствует восполнению депо кальция на мембране миоцита после стимуляции α_1 -адренорецепторов [14]. Отсутствие рефлекторной гипотонии позволяет применять его у больных СРК (как с запором, так и с диареей) и в случаях пропульсивной гипокинезии с усилением тонического компонента моторики, т.е. при дискоординации пропульсивной и тонической составляющих моторики. Показанием к его применению служат функциональная боль и спазмы на любом уровне ЖКТ. Он эффективно и быстро купирует боль, вызванную спастическими сокращениями кишечной стенки, и восстанавливает кишечный транзит при СРК и функциональном запоре с гиперкинезом гладких мышц. Препарат может применяться при функциональной абдоминальной боли, пилороспазме и ФР со стороны ЖП и СО. Благодаря тому, что препарат не вызывает избыточной гипотонии, он оптимален при смешанных нарушениях моторики, например, при гипертенусе СО и одновременной гипотонии ЖП. Дюспаталин обладает пролонгированным действием и принимается не чаще двух раз в сутки в виде капсул по 200 мг. Пролонгированное действие обеспечивается микрогранулированной формой выпуска, благодаря которой препарат равномерно распределяется и всасывается в кишечнике в течение 16 часов [16]. У дюспаталина не зарегистрированы серьезные побочные эффекты даже при увеличении дозы. Это связано с тем, что он быстро метаболизируется при прохождении через стенку кишечника и печень и экскретируется почками, поэтому в крови его активные метаболиты практически не определяются [1]. Многочисленные клинические исследования, в т.ч. в России, доказали высокую эффективность и безопасность дюспаталина [8, 7, 10, 16].

Известно, что у больных, получающих антагонисты кальция (нифедипин и верапамил) в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями, наблюдается их релаксирующее влияние на гладкую мускулатуру ЖКТ. Это послужило поводом для создания миотропных спазмолитиков - селективных блокаторов кальциевых каналов гладких мышц ЖКТ. Закрытие кальциевых каналов препятствует поступлению Ca^{++} в миоцит, что приводит к мышечной релаксации.

Классическим представителем этих средств является **пинаверия бромид (длицетел)**, обладающий высоким спазмолитическим эффектом. Аналогичное действие характерно для **отилония бромида (спазмомен)**. Показания для их применения те же, что и для других спазмолитиков. Преимуществом представителей этой группы считается отсутствие

системных холинолитических эффектов и системного вазодилатирующего и кардиотропного действия, свойственного блокаторам кальциевых каналов из группы нифедипина, широко использующимся в кардиологической практике.

Пинаверия бромид (дигестел) 50 мг, отилония бромид (спазмомен) 20-40 мг. Понижают повышенный тонус гладкой мускулатуры кишечника и желчевыводящих путей. Показания: дискинезия желчных путей, синдром раздраженной толстой кишки (устранение боли, нарушения пассажа кишечного содержимого и ощущения дискомфорта в кишечнике), подготовка к рентгенологическому исследованию ЖКТ с применением бария. Противопоказания: гиперчувствительность к компонентам препарата. Ограничения к применению: беременность, кормление грудью, детский возраст. Побочные действия: диспептические явления. Назначают по 1-2 табл. (20-40 мг) 2-3 раза в день перед едой.

При хронических ФР ЖКТ все спазмолитики применяются курсами по 2-3 недели. Именно такая продолжительность приема не только купирует боль, но и обеспечивает восстановление нормального транзита кишечного содержимого. При острых эпизодах функциональной боли препараты могут применяться однократно или более короткими курсами.

Литература

1. Амелин А.В. Клиническая фармакология мебеверина (дюспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клиническая фармакология и терапия. - 2001. - т.10. - № 1. - С. 1-4
2. Арутюнов А.Г., Бурков С.Г. Синдром раздражённого кишечника с позиции практикующего врача // РМЖ. - 2006. - т. 13. - № 27. - С. 13-16.
3. Баранская Е.Е. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Фарматека. - 2005. - № 14. - С. 13-15.
4. Белоусова Е.А. Спазмолитики в гастроэнтерологии: сравнительная характеристика и показания к применению // Фарматека. - 2002. - № 9. - С. 40-46.
5. Ивашкин В.Т. Метаболическая организация функций желудка. -Л., Наука. - 1981. - 215 с.
6. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения, М., 2006 - 560 с.
7. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Ардатская М.Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом // Клиническая фармакология и терапия. - 2002. - т. 11. - № 1. - С. 1-3.
8. Полуэктова Е.А. Боль в животе при функциональных расстройствах кишечника //

Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии. - 2001. - № 2. - С. 27-33.

9. Фролькис А.В. Фармакологическая регуляция функций кишечника. - Л., Наука. - 1981. - 204 с.
10. Boisson J., Coudert P., Depuis J., et al. Long-term tolerance of mebeverine in French // *Med Chir Digest.* - 1987. - Vol.16 (289). - P. 92-95.
11. Camilleri M. Review article: clinical evidence to support current therapies of irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* - 1999. - Vol.13(suppl. 2). - P. 48-53.
12. Corazzari E., Shaffer E.A., Hogan W.J., et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut.* - 1999. - Vol. 45(suppl. II). - P. 48-54.
13. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results // *Journal of Internation. Medical Res.* - 1997. - Vol. 25(5). - P. 225-246. Evans P., Bak Y., Kellow J. Mebeverine altered small bowel motility in irritable bowel syndrome // *Aliment Pharmacol Ther.* - 1996. - Vol. 5(787). - P. 93-97.
15. Gershon M.D. Review article: roles played 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel // *Aliment Pharmacol Ther.* - 1999. - Vol. 13(suppl. 2). - P.15-30.
16. Inauen W., Hiter F. Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine slow release (200 mg) vs mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome // *Drug Invest.* - 1994. - Vol. (234). - P. 40-45.
17. Kamm M.A., Lennard-Jones J. Constipation. *Wrightson Biomedical Publishing LTD.* - 1994. - 402 P.
18. Malagelada J.R. Review article: clinical pharmacology models of irritable bowel syndrome // *Aliment pharmacol Ther.* - 1999. - Vol. 13(suppl. 2). - P. 57-64.
19. McCallum R.W., Rsdke R., Smout A., et al. Calcium antagonism & Gastrointestinal motility // *Experts medica.* - 1989. - 48 p.
20. Sanger G.J. S-Hydroxytryptamine and functional bowel disorders // *Neurogastroenterol Motil Dec.* - 1996. - Vol. 8 (319). - P. 31-35.
21. Tack J., Talley N.J., Camilleri M. et al Functional gastroduodenal disorders // *Gastroenterology.* - 2006. - Vol.130. - P. 1466-1479.
22. Thompson W.G., Longstreth G.F., Dmssmsn D.A., et al. Functional bowel disorders and functional abdominal pain // *Gut.* - 1999. - Vol. 45(suppl. II). - P. 43-47.
23. Wood J.D., Alpers D.H., Andrews P.L.R. Fundamentals of neurogastroenterology // *Gut.* - 1999. - Vol. 45(suppl. II). - P. 16-19.