

СИНДРОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА — ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Лоранская И.Д.

Российская медицинская академия последипломного образования

Еще в 1934 году профессор М.П. Кончаловский писал: «Из всех разделов клинического знания патология кишечника до сих пор представляет наиболее запутанную и неясную область». К сожалению, и в настоящее время эта проблема окончательно не решена. Мы все еще не знаем этиологию и патогенез многих хронических заболеваний кишечника. Не решена и проблема так называемых функциональных заболеваний кишечника.

Одним из наиболее частых функциональных кишечных расстройств является синдром раздраженного кишечника (СРК). Это заболевание известно давно и в клинической практике имело несколько десятков названий (спастический колит, слизистый колит, раздраженная толстая кишка, дискинезия кишечника и др.). Термин СРК существует уже более 50 лет и впервые был применен R.E. Dolhart и соавт. в 1946 году.

СРК — частая патология. Практически в два раза чаще от него страдают женщины, чем мужчины. Однако по статистике лишь около 1% больных с СРК обращаются к врачу, поэтому это заболевание сравнивают с айсбергом, надводная, видимая часть которого значительно меньше той, что скрыта под водой. Истинное количество больных СРК до сих пор не известно. Однако в практике гастроэнтеролога эта группа пациентов составляет от 40 до 70% (в среднем 30%). Достаточно часто они обращаются за помощью к урологам и гинекологам.

Из множества симптомов, которые наблюдают у больных СРК, необходимо выделить основные: боль в животе, расстройство стула и вздутие живота.

Основной диагностический критерий СРК — хроническая абдоминальная боль.

В 1999 г. Международной рабочей группой по разработке критериев функциональных расстройств были предложены клинические критерии СРК (Римские критерии II). Характер болей в животе разнообразен: от ноющих и неприятных ощущений до сильных и схваткообразных, приводящих иногда к неоправданным оперативным вмешательствам. Появление болей может быть связано с приемом пищи, дефекацией или

длительной сидячей работой. Локализация болей самая разнообразная: от разлитых до болей в одной постоянной точке, определенной области. Иррадиация болей также неспецифична. Заслуживает внимания факт отсутствия болей в ночное время, стихание или уменьшение их во время отдыха, отпуска.

Второй по частоте жалобой является нарушение стула. В связи с этим существуют 3 основные клинические формы СРК: с преобладанием диареи, запоров или с чередованием поносов и запоров и преобладанием болевого синдрома.

Известны также внекишечные симптомы СРК. Существует множество жалоб, которые предъявляет эта группа пациентов: боли в грудной клетке, диспепсии, головные боли, дизурические расстройства, боли в пояснице, депрессии, расстройства сна, канцерофобия. СРК часто ассоциируется с функциональной диспепсией, билиарной дисфункцией, гинекологическими заболеваниями.

В последние годы обсуждаются Римские критерии III, которые включают наличие абдоминальных болей или дискомфорта во время 3 необязательно последовательных недель за последних 3 месяца, ассоциированных с изменением стула.

По определению Международной ассоциации по изучению боли, «боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения». Данное определение свидетельствует о том, что ощущение боли может возникать не только при повреждении тканей, но и без него. По современным представлениям, боль — это результат сложного многоуровневого взаимодействия ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

Ноцицепция (греч. *posere* — повреждать и *se-rege* — воспринимать) — восприятие боли — начинается с деполяризации нервных окончаний. Различают 2 типа афферентных ноцицептивных волокон:

Немиелинизированные С-волокна с низкой скоростью проведения импульса — при их активации ощущается тупая, плохо локализованная диффузная боль.

Миелинизированные Аβ-волокна с высокой скоростью проведения импульсов — при их активации ощущается интенсивная, четко локализованная, быстро стихающая боль.

Первый нейрон находится в спинальных ганглиях — аксоны этих клеток оканчиваются в нейронах задних рогов спинного мозга. Далее по спинореткулярному и спиноталамическому тракту возбуждение проводится в ретикулярную формацию, таламус и продолговатый мозг, отсюда в лимбическую систему, постцентральную извилину и передние отделы коры головного мозга, где и происходит осознание ощущения боли с соответствующими поведенческими и вегетативными реакциями.

Химические медиаторы, участвующие в ноцицептивной передаче и регуляции потока болевых импульсов:

- серотонин;
- брадикинин;
- простагландины;
- субстанция Р;
- нейрокинины.

По мнению многих авторов, основной причиной возникновения болевого синдрома при СРК является нарушение двигательной активности кишечника на фоне раздражения висцеральных нервных окончаний в результате растяжения органа или спазма гладкой мускулатуры.

В регуляции моторной функции кишечника, как известно, играют роль такие факторы, как:

- нервная система (парасимпатическая и симпатическая иннервация);
- гуморальные (гастроинтестинальные гормоны: ВИП, мотилин, бомбезин, соматостатин);
- нейромедиаторы (ацетилхолин, тахикинины, оксид азота, ГАМК, опиоидные пептиды, серотонин. Связывание с 5-НТ3 рецепторами вызывает расслабление, с 5-НТ4 — сокращение мышечных волокон).

Однако для функциональных заболеваний, помимо моторных, характерны и сенсорные отклонения, к которым относят висцеральную гиперчувствительность (гипералгезию и аллодинию).

Гипералгезия — боль, возникающая под воздействием мелких повреждающих стимулов.

Аллодиния — боль, возникающая под воздействием стимулов неповреждающей интенсивности.

Полагают, что ведущую роль в развитии гипералгезии играет серотонин.

Важную роль в развитии функциональных расстройств и возникновении хронической абдоминальной боли играют психосоциальные факторы и социальная дизадаптация. Полагают, что они могут быть первичными и в сочетании с генетической предрасположенностью определяют формирование типа моторных нарушений и висцеральной гипералгезии.

Хроническая боль — это боль, которая перестала зависеть от основного заболевания или повреж-

дающего фактора и развивается по своим законам [Кукушкин М.Л.].

Вариантом хронической боли являются психогенные боли, где периферическое воздействие может отсутствовать или играть роль запускающего фактора, определяя локализацию боли (кардиалгия, абдоминалгия, головная боль).

Клинические проявления хронической боли определяются особенностями личности, влиянием эмоциональных, социальных факторов, прошлым опытом пациента.

Известен синдром депрессии — боль, тревожно-фобические состояния, ипохондрия, т.е. психологический конфликт может превратиться в физическое страдание в виде боли. Боль в этих случаях уменьшает внутрипсихический конфликт, отвлекает внимание пациента, неосознанно воспринимается как более приемлемое состояние, чем психологический дистресс.

Как известно, функциональные нарушения нервной системы, психоневротические расстройства, акцентуация личности наблюдаются у 60–90% гастроэнтерологических больных (психосоматическая патология) и СРК — классический пример этому.

Таким образом, учитывая многокомпонентную природу болевого синдрома при функциональных заболеваниях и СРК, перспективно дальнейшее изучение их генеза, которое позволит более эффективно лечить эту группу пациентов.

Установление диагноза СРК — достаточно трудная и ответственная задача для клинициста, поскольку это всегда диагноз исключения. Прежде всего при первом знакомстве с больным необходим тщательный сбор анамнеза заболевания и жизни. Здесь необходимо помнить о симптомах тревоги, которые заставляют отказаться от диагноза функционального расстройства.

При объективном осмотре обращает на себя внимание хорошее общее состояние больного, как правило, обычное или избыточное питание. При пальпации живота может определяться лишь умеренное вздутие живота и повышенная чувствительность ободочной кишки.

Исключение органической патологии требует проведения дополнительной лабораторной и инструментальной диагностики.

Решающее значение имеют инструментальные методы исследования — ректороманоскопия, колоно- и ирригоскопия.

Необходимо проводить также копрологическое исследование для исключения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы или синдрома малабсорбции, особенно при СРК с диареей;

анализ кала на яйца глистов. Кроме того, для исключения острых кишечных инфекций целесообразно исследование сыворотки крови методом реакции непрямой гемагглютинации на титры антител к кишечным инфекциям, а также иммунологическое исследование биологических проб пациентов методом реакции коаглютинации на антигены кишечных инфекций.

Состояние кишечной микрофлоры определяется с помощью бактериологического исследования кала, посева содержимого и биоптатов слизистой тонкой и толстой кишки. Кроме того, существует метод определения метаболической активности микрофлоры кишечника (определение пула летучих жирных кислот в фекалиях, содержимом тонкой кишки с помощью газожидкостной хроматографии).

Для диагностики синдрома бактериальной контаминации тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) в последние годы широко используется достаточно информативный дыхательный водородный тест.

В последние годы для диагностики патологии кишечника и исключения, прежде всего органической применяются ультразвуковой метод исследования, компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, виртуальная компьютерная томографическая колонография.

Для оценки моторной функции кишечника помимо рентгенологического (пассаж бария) проводят и радионуклидное исследование после приема большим продуктом (чаще яйцами), меченного Tc^{99} . Этот метод позволяет оценить моторику всех отделов желудочно-кишечного тракта.

Для исключения общего переменного иммунодефицита необходимо исследование иммунного статуса больных. При проведении дифференциального диагноза с гормонально-активными опухолями при тяжелых диареях исследуют уровень интестинальных гормонов (прежде всего вазоактивный интестинальный пептид — VIP). Для оценки функции щитовидной железы определяют уровень гормонов щитовидной железы.

ЛЕЧЕНИЕ

В основе возникновения висцеральной абдоминальной боли лежат нарушения моторики, поэтому основным средством для ее купирования служат спазмолитические препараты.

Спазмолитики не только купируют боль, но и способствуют восстановлению пассажа содержимого полого органа. Благодаря устранению патологического спазма улучшается кровоснабжение его стенки.

Выделяют основные группы спазмолитиков, применяемых при висцеральных болях, источником которых служат полые органы брюшной полости.

1) Препараты, действующие на этапе проведения нервного импульса / гуморального сигнала (нейротропные спазмолитики):

а) холинолитические средства:

- атропин и его препараты;
- синтетические холинолитики.

2) Препараты, действующие непосредственно на гладкомышечные клетки (миотропные спазмолитики):

- блокаторы натриевых каналов;
- блокаторы кальциевых каналов;
- донаторы оксида азота (нитраты);
- ингибиторы фосфодиэстеразы: производные изохинолина (папаверин, дротаверин).

3) Другие препараты спазмолитического действия.

Атропин — растительный алкалоид, содержащийся в красавке, белене, дурмане и др.; проявляет свойства антагониста м-холинорецепторов.

Длительное назначение внутрь препаратов атропина даже в небольших дозах пациентам с нарушенной барьерной функцией кишечника и печени может способствовать хроническому нарушению зрения. При внутривенном введении атропина существует угроза внезапной смерти (рекомендуется введение вместе с прозеринем).

Атропин и экстракт белладонны, содержащий атропин, ранее широко использовались как отдельно, так и в составе комбинированных препаратов (бекарбон, беллалгин, белластезин, бепасал и пр.).

Платифиллин — соль алкалоида крестовника широколистного. Подобно атропину, обладает м-холинолитическими свойствами, но оказывает меньшее негативное влияние на железистую секрецию и функцию сердечно-сосудистой системы. Активность платифиллина в 5–10 раз ниже активности атропина. В соответствующих дозах платифиллин не уступает по силе терапевтическим дозам последнего. Платифиллин оказывает не только антихолинергическое, но и прямое миотропное влияние на мускулатуру кишечника. Побочные действия платифиллина: развитие судорог, одышки, снижение артериального давления (препарат вызывает возбуждение клеток спинного мозга и дыхательного центра, угнетение сосудодвигательного центра).

В гастроэнтерологической практике пользуются также М1-, М3-холинолитиком бускопаном, который практически не всасывается на уровне тонкой кишки и оказывает прямое миотропное действие на гладкомышечные структуры кишечника.

Блокаторы натриевых каналов — действие препаратов этой группы основывается на нарушении первого этапа процесса сокращения — деполяризации мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта под влиянием потенциала действия. Наиболее известный препарат группы миотропных спазмолитиков — мебеверин (дюспаталин).

В эксперименте показано, что миотропные спазмолитики снижают проницаемость мембраны гладкомышечных клеток для внеклеточного Na^+ и, кроме того, косвенно подавляют выход K^+ из клетки. Результатом этого является нарушение процесса деполяризации. При назначении миотропного спазмолитика дюспаталина не наблюдается развития гипотонии желудочно-кишечного тракта.

Миотропные спазмолитики блокируют пополнение депо внеклеточным Ca^{2+} . В таком случае при активации α -адренорецепторов депо Ca^{2+} опустошается, но заполниться снова не может. Соответственно выход K^+ из клетки кратковременен и постоянного расслабления гладкой мускулатуры не развивается.

Благодаря избирательности фармакологического воздействия у миотропных спазмолитиков отсутствуют нежелательные системные эффекты, присущие холиномimetикам.

Пинавериума бромид селективно блокирует кальциевые каналы внешней мембраны гладкомышечных клеток желудочно-кишечного тракта. Препарат не вызывает нежелательных кардиоваскулярных эффектов.

Отилония бромид оказывает спазмолитический эффект в результате нарушения процесса мобилизации Ca^{2+} из интра- и экстраклеточного пространства гладкомышечных клеток кишечника без влияния на рецепторы клеточной мембраны.

Быстродействующие нитраты (нитроглицерин, нитросорбид) показали себя как наиболее эффективные препараты для купирования острых приступов боли, связанных с дисфункцией сфинктера Одди. Они также применяются для профилактики развития панкреатита как осложнения РХПГ. Молекулы нитратов, взаимодействуя со специфическими рецепторами (тиольными SH-группами), образуют нитрозотиолы, стимулирующие синтез цГМФ внутри клетки. Эффект цГМФ обуславливает снижение концентрации внутриклеточного кальция и расслабление гладкомышечных клеток.

1. Ингибиторы фосфодиэстеразы.

Как отмечалось, ферменту фосфодиэстеразе принадлежит важная роль в регуляции мышечного сокращения. Фосфодиэстераза катализирует распад циклических нуклеотидов АМФ и ГМФ до неактивных форм. Угнетение активности фосфодиэстеразы позволяет достичь расслабления гладкомышечной клетки.

Фосфодиэстераза представлена в разных органах, тканях и клеточных компартментах в виде различных изоферментов. В настоящее время выделены 7 типов фосфодиэстеразы, различающихся по субстратной специфичности (цАМФ или цГМФ), чувствительности к активаторам и ингибиторам. Внутриклеточное распределение изоферментов обеспечивает тонкую регуляцию биологических процессов. В гладких миоцитах желудочно-кишеч-

ного тракта содержится преимущественно фосфодиэстераза IV типа.

На подавлении активности фосфодиэстеразы основан эффект таких известных и широко применяемых спазмолитиков, как папаверин и дротаверин хлорид (но-шпа).

Папаверин и дротаверин являются производными изохинолина. Помимо подавления активности фосфодиэстеразы, эти средства обладают антагонистическими свойствами по отношению к кальмодулину. Оба препарата оказывают мощное спазмолитическое действие.

Различия папаверина и дротаверина достаточно существенны. Дротаверин отличается высокой избирательностью действия и блокирует преимущественно фосфодиэстеразу IV типа — именно тот изофермент, который содержится в гладких миоцитах органов брюшной полости. Селективность действия дротаверина в 5 раз выше, чем папаверина. Частота нежелательных побочных эффектов, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотония, тахикардия), при приеме но-шпы значительно ниже. Дротаверин не проникает в ЦНС, не оказывает воздействия на вегетативную нервную систему.

Папаверин и дротаверин выпускаются в формах для перорального и парентерального применения. Парентеральное введение но-шпы обеспечивает быстрый и сильный спазмолитический эффект, что особенно важно при развитии острых, интенсивных коликообразных болей в животе.

Препаратами выбора для купирования боли при СРК, селективно действующими на гладкую мускулатуру кишечника, являются бускопан, мебеверин (дюспаталин), антагонисты кальция (дицетел, спазмомен), а также метеоспазмил.

2. Антидиарейные средства.

При СРК с преобладанием диареи применяют:

- карбонат кальция 0,5–1,0 г 2–4 раза в день;
- препараты белой глины;
- танальбин;
- неоинтестопан;
- смекту до 3 г в день;
- лоперамид (имодиум) в невысоких дозах 2–4 мг в день по требованию;
- плоды черемухи, черешни, ольхи, кожуру плодов граната в виде отваров;
- сорбенты (полифепан, фильтрум, энтеросгель).

3. Слабительные.

При СРК с преобладанием запоров предпочтительным является назначение препаратов лактулозы (дюфалак, лактусан, лактофильтрум,

нормазе) и осмотических слабительных (форлак, мукофальк, минеральные воды с высоким содержанием ионов магния — «Ессентуки № 17», карловарскую соль, донат Mg).

4. Коррекция дисбиоза.

При наличии бактериальной контаминации тонкой кишки в ряде случаев требуется назначение антибактериальных препаратов. Средством выбора являются нитрофурановые производные (фуразолидон) 10 мг 3–4 раза в день; фторхинолоны (ципрофлоксацин 250–500 мг 2 раза в день, пефлоксацин 40 мг 2 раза в день); метронидазол (250 мг 3–4 раза в сутки); кишечный антисептик интетрикс (1–2 капсулы 3–4 раза в день); сульфаниламиды (производные сульфаметоксазола 960 мг 2 раза в день, производные триметоприма).

Курс лечения составляет 5–7 дней.

В ряде случаев используются пробиотики, обладающие антибактериальным действием, — бактисуптил (2–4 капсулы в день), энтерол (1 капсула 2 раза в день), а также бактериофаги 15–20 мл 1–2 раза в день.

Широко используются в комплексной терапии и энтеросорбенты: фильтрум, лактофильтрум по 1–2 таблетки 3 раза в день в интервалах между приемами пищи, энтеросгель.

В последние годы препаратами выбора в коррекции дисбиотических изменений являются пребиотики. К ним относят хилак форте и лактулозу.

Хилак форте представляет собой смесь продуктов метаболизма нормальной кишечной микрофлоры. Препарат позволяет восстанавливать баланс кишечной микрофлоры, назначается по 30–60 капель 3 раза в день в течение 2–4 недель как с пробиолитической, так и с лечебной целью.

Лактулоза — синтетический дисахарид, который расщепляется под действием нормальной кишечной микрофлоры — бифидо- и лактобактерий, в результате чего происходит высвобождение легких жирных кислот (ЛЖК). ЛЖК — основной источник энергии эпителия толстой кишки, они вызывают снижение уровня pH в органе.

Препаратом выбора является дюфалак. Он стимулирует перистальтику кишечника, рост бифидо- и лактобактерий, ингибирует рост условнопатогенных и патогенных бактерий. При склонности к запорам дюфалак назначают в дозе 10–15 мл 0–1 раза в день, при преобладании диареи дюфалак назначают в пробиотической дозе по 5–10 мл в день в течение 1 месяца.

5. Как было уже отмечено выше, серотонин играет важную роль в регуляции моторных и секреторных нарушений. В связи с этим перспективным направлением в лечении СРК является применение препаратов, воздействующих на серотониновые рецепторы 3-е и 4-го типа. Агонист 5-HT₄ серотониновых рецепторов — тегацерод —

является универсальным прокинетикум, он стимулирует моторную активность кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность, стимулирует секрецию воды и солей в просвет тонкой кишки. Рекомендован для лечения запоров, СРК с преобладанием запора; в последнее время изучается его эффективность при рефлюксной болезни и диспепсии.

Антагонист 5-HT₃ серотониновых рецепторов — цилансетрон — находится на завершающей стадии клинических испытаний у больных СРК с диареей. Препарат купирует болевой синдром и диарею.

6. Коррекция психосоматических и вегетативных дисфункций при СРК имеет решающее значение. В большинстве случаев лечение проводят психотерапевты, вегетологи. Препаратами выбора у этой группы больных являются антидепрессанты (амитриптилин, феварин), анксиолитики (ксанакс, леривон, алпразолам, атаракс). В ряде случаев специалисты назначают гипноз, психотерапию.

7. Диетические рекомендации при СРК не являются решающими в лечебной тактике. В основном они зависят от преобладания диареи или запора. Вопрос о назначении пищевых отрубей, клетчатки в каждом случае решается индивидуально, поскольку иногда они приводят к усилению болевого синдрома и метеоризма.

Прогноз заболевания и жизни в целом благоприятный. Несмотря на хроническое, рецидивирующее течение СРК не имеет тяжелых осложнений. В основном страдает качество жизни пациентов.

В связи с этим необходимо обсуждать с больным вопросы соблюдения режима и дробности питания, нормализации образа жизни, отказа от неоправданного применения лекарственных препаратов.

Цитрат альверина (метеоспазмил) уже более двух десятилетий применяется при лечении СРК. В состав препарата входит комбинация цитрата альверина и симетикона, что определяет преимущества использования его при функциональных расстройствах кишечника.

Способ действия цитрата альверина был показан Grimaud и Bouvier на подопытных животных. Соединение обладало способностью купировать стимулированные инъекцией ацетилхолина сокращения подвздошной кишки и тощей кишки после холинергической стимуляции. Альверин показал способность изменять нервную регуляцию перистальтики кишечника за счет торможения реакций возбуждения и торможения, вызванной афферентной парасимпатической стимуляцией.

Известно также, что цитрат альверина блокирует серотониновые рецепторы 5-HT_{1A}, тем самым предотвращая висцеральную боль.

Как уже говорилось выше, серотонин (5-HT) считается одним из основных медиаторов абдоминальной боли при СРК.

Рецепторы 5-HT_{1A} экспрессируют тучные и энтерохромаффинные клетки кишечника.

Дегрануляция тучных клеток, которая вызывает висцеральную гиперчувствительность (аллодинию), блокируется антагонистами рецепторов 5-HT_{1A}. Поэтому цитрат альверина, как и другие антагонисты 5-HT_{1A}, обладает способностью предотвращать висцеральную боль при функциональных и органических заболеваниях кишечника.

Второй компонент препарата метеоспазмил — симетикон (диметикон с добавлением кремния) — представляет собой жидкий силоксановый полимер. Это водорастворимое соединение с низким поверхностным натяжением образует защитную пленку на слизистой оболочке. Благодаря антипенным и противосмачивающим действиям симетикон снижает растяжение кишки под действием газов. Основным эффектом симетикона, направленный на ускорение и облегчение прохождения газов через желудочно-кишечный тракт, в настоящее время широко используется в гастроэнтерологии. У здоровых людей ежедневно выделяется 1000–1500 мл практически не имеющих запаха газов. При нарушении механизмов их выделения, заглатывании или висцеральной гиперчувствительности, которая имеет место при СРК, возникают боли в животе и метеоризм.

В таких случаях эффективен симетикон, который действует местно, не всасывается и не вклю-

чается в обменные процессы. Он изменяет поверхностное натяжение слизистой оболочки, позволяет газовым пузырькам легче объединяться, рассеиваться и выделяться.

Как показали клинические исследования, комбинация альверина цитрата и симетикона (препарат метеоспазмил) является хорошей терапевтической альтернативой лечению СРК с диареей и запорами. Эффективность препарата оказалась сходна с результатами лечения мебеверином и достоверно выше, чем у тримебутина (O. Danno, M. Barthet).

Таким образом, метеоспазмил регулирует моторную активность кишечника, снижает висцеральную гиперчувствительность, что важно в лечении СРК.

Препарат получил хорошую оценку у российских гастроэнтерологов (О.Н. Минушкин, Е.А. Полуэктова, А.В.Ткачев и др.).

Высокая клиническая эффективность, как показала и наша практика, достигается при назначении метеоспазмил по 1–2 капсуле в течение 1 месяца. Кроме того, он может использоваться и в качестве симптоматического средства при абдоминальной боли и метеоризме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин, О.Н. Метеоспазмил и его место в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника / О.Н. Минушкин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. № 1.
2. Полуэктова, Е.А. Синдром раздраженного кишечника (СРК) — от патогенеза к лечению / Е.А. Полуэктова // Южно-Российский медицинский журнал. 2004. № 4. С. 39–43.
3. Ткачев, А.В. Применение метеоспазмил при лечении функциональных расстройств кишечника / А.В. Ткачев // Южно-Российский медицинский журнал. 2003. № 3. С. 41–43.

4. Bouvier, M. Effects of alverine on the spontaneous electrical activity and nervous control of the proximal colon of the rabbit / M. Bouvier, J.C. Grimaud, A. Abysique et al. // Gastroenterol Clin Biol. 1992. Vol. 16 (4). P. 334–338.

5. Coelho, A.M. Rectal antinociceptive properties of alverine citrate are linked to antagonism at the 5-HT_{1A} receptor subtype / A.M. Coelho, L. Jacob, J. Fioramonti. // J Pharm Pharmacol. 2001. Vol. 53 (10). P. 1419–1426.