

ТРИМЕБУТИН В ЛЕЧЕНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Трухан Д.И., Багишева Н.В., Голошубина В.В., Гришечкина И.А.

*ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Министерства
здравоохранения РФ, Омск, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) в настоящее время 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). Актуальной проблемой 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. В представленном обзоре рассмотрены возможности тримебутина для лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств. Наличие на российском фармацевтическом рынке препаратов тримебутина повышает доступность эффективной и безопасной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств.

Ключевые слова: функциональные гастроинтестинальные расстройства, лечение, тримебутин

TRIMEBUTIN IN THE TREATMENT OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Goloshubina V.V., Grishechkina I.A.

*Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk,
e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru*

Functional gastrointestinal disorders is currently considered as the most common pathology of the gastrointestinal tract, which is based on the combined morphological and physiological abnormalities associated with visceral hypersensitivity, impaired gastrointestinal motility, the protective mucosal barrier, immune function and composition of the intestinal microbiota, and disorders of the central nervous system (CNS). An important problem is the optimization of drug therapy in the treatment strategy implying functional gastrointestinal disorders priority use of drugs with multitargetnym effect, influencing simultaneously on multiple pathogenetic links of these diseases, or have a beneficial effect in the presence of comorbidity pathology. This review examined the possibility of trimebutine for the treatment of functional gastrointestinal disorders. The presence of the russian pharmaceutical market trimebutine medications increases the availability of safe and effective treatment of functional gastrointestinal disorders.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, treatment, trimebutine

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) в настоящее время 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. В мае 2016 года состоялась официальная презентация «Римских критериев- IV», которые определяют ФГИР как «расстройства взаимодействия «кишечка–

головной мозг» («ЖКТ-ЦНС») (disorders of gut-brain interaction) [1].

В последней редакции «Римских критериев» 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 [2, 3].

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 А03АА05.

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 [4, 5]. Описано воздействие Тримебутина на Na^+ каналы, обуславливающие анестезирующее действие препарата и прямой спазмолитический эффект [6]. Тримебутин воздействует на антиноцицептивную систему организма с повышением 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 [7]. Отмечено и влияние тримебутина на потенциал-зависимые Са 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 [8].

Тримебутин стимулирует эвакуаторную функцию желудка, нормализует моторику кишечника, способствует купированию ощущения вздутия и дискомфорта, благоприятно действует как при гиперкинетических, так и при гипокинетических формах нарушений моторной деятельности ЖКТ [7, 8]. 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-кишечных гормонов – мотилина, vasoактивного интестинального пептида (ВИП), гастрин и глюкагона, обладающих прокинетическим потенциалом [4, 9, 10].

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

Эффективность тримебутина при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК) продемонстрирована в ряде мета-анализов [11–14] и обзоров [9, 15]. 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. [9]. Модулирующий эффект тримебутина на моторику кишечника у больных СРК продемонстрирован в российском исследовании [10], в котором через 4 недели терапии препаратом тримебутином 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 [16].

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 [12], а при изучении его влияния при гипокинетических расстройствах ЖКТ препарат расценивался как прокинетики [17]. Ретроспективное наблюдение в течение 4 лет за пациентами с СРК свидетельствует о наибольшей эффективности в лечении СРК тримебутина в комбинации с анксиолитиками и пробиотиками [18]. Эффективность тримебутина в лечении пациентов с хроническим запором: увеличение толстокишечного транзита и частоты стула – отмечена и в ряде других исследований [19–21].

В сравнительных исследованиях отмечена сравнимая клиническая эффективность тримебутина с другими спазмолитиками: пинаверия бромидом [22], мебеверин [23, 24] и фенотеролин [25] в лечении пациентов с СРК.

Тримебутин представляется препаратом 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 – желудок, двенадцатиперстная кишка, так и толстого кишечника) [26–29]. 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 [30]. В исследовании прокинетики эффектов тримебутина было показано ускорение эвакуации жидкости из желудка на 19% и модулирующее действие тримебутина на электрическую активность ЖКТ [31].

В одном из первых исследований применения тримебутина при патологии билиарного тракта была отмечена его эффективность регуляции моторики и тонуса сфинктера Одди после холецистэктомии [32]. 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 [4, 33]. 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 оказы-

вает спазмолитическое действие на сфинктер Одди у больных желчнокаменной 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 [4]. Исследование на здоровых пациентах показало отсутствие влияния на ЧСС и показатели автономной нервной системы [34].

Еще одним свидетельством безопасности тримебутина является и опыт его применения в педиатрической практике. Тримебутин в форме суспензии разрешен к применению с младенческого возраста, в таблетированной форме с 3-летнего возраста.

Согласно многочисленным обзорам [35, 36], применение тримебутина у детей с СРК высокоэффективно (имеет уровень доказательности В) и безопасно. В исследовании C. Dupont и соавт. [8] был показан достоверный положительный эффект применения тримебутина у детей с функциональными нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта. В турецком исследовании [37] 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) [38]. 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 [39].

Эффективность и безопасность тримебутина в педиатрической практике при лечении СРК и других функциональных нарушениях ЖКТ отмечена и в других отечественных исследованиях [40–43]. Применение тримебутина у детей с atopическим дерматитом в составе комплексной терапии функциональных нарушений моторики органов пищеварения повышает общую эффективность лечения atopического

дерматита [44]. Обосновано применение тримебутина для лечения пациентов детского и подросткового возраста с ГЭРБ [45], функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди [46], хроническим панкреатитом [47].

С 2001 года на российском фармацевтическом рынке отсутствует оригинальный препарат тримебутина (Debridat®), и единственным препаратом тримебутина долгое время был генерический препарат Тримедат®. В мае 2016 года на российском фармацевтическом рынке появился еще один препарат тримебутина – Необутин®. Как видно из представленного выше обзора, тримебутин может решать сразу несколько проблем пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта: устранение боли и спазмов, нормализация моторики ЖКТ. Тримебутин 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 во время подготовки к рентгенологическому и эндоскопическому исследованиям ЖКТ.

Тримебутин (Необутин®, Тримедат®) выпускается в таблетированной форме с дозировкой 100 и 200 мг. Препарат принимается внутрь до приёма пищи. Взрослым и детям старше 12 лет препарат 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 тримебутин целесообразно использовать до 12 недель. В педиатрической практике удобнее пользоваться таблетками тримебутина 100 мг: рекомендуемая доза для детей от 5 до 12 лет – 50 мг 3 раза в сут., детям с 3 до 5 лет назначается по 25 мг 3 раза в сут.

Наличие на российском фармацевтическом рынке препаратов тримебутина (Необутин® и Тримедат®) повышает доступность эффективной и безопасной терапии функциональных гастроинтестинальных расстройств у взрослых пациентов и в педиатрической практике.

Список литературы

1. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction // *Gastroenterology*. – 2016; 150 (6): 1262–79.
2. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Гастроэнтерология. СПб.: СпецЛит, 2013. 367 с
3. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и синдромов. – М.: Практическая медицина, 2016. – 168 с.
4. 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.
5. Булгаков С.А., Белоусова Е.Л. Лекарственные средства – лиганды опиатных рецепторов и их применение в гастроэнтерологии // *Фарматека*. – 2011; 2:26–31.
6. Roman FJ, Lanet S, Hamon J et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Jun;289(3):1391–7.
7. Тримебутин. Электронный ресурс. URL: http://www.gastroscan.ru/handbook/144/4621?sphrase_id=63828.
8. Lee H.T, Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Arch Pharm Res*. 2011 Jun;34(6):861–4.
9. Булгаков С.А. Применение агонистов опиатных рецепторов в лечении гастроэнтерологических заболеваний // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2011; 1: 19–25.
10. Васильев Ю.В. Функциональная диспепсия. современные представления о проблеме и возможности терапии // *Медицинский совет*. – 2013;10: 94–9.
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. Минушкин 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 J.C. 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 A.O., 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 M.A., Vázquez-Elizondo G., González-González J.A. 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 Y.O., Zhy J., Guo J.N. et al. A randomized and case-control clinical study on trimebutine malate in treating functional dyspeptic colixisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome // *Zhonghua 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 D.L. 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 M.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.

22. 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.
23. 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.
24. 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 Jan; 23(1):105–13.
25. Kang S.H., Jeon Y.T., Koo J.S. 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.
26. Минушкин О.Н. Сочетанные функциональные расстройства (заболевания) желудочно-кишечного тракта их диагностика и лечебные подходы // *Медицинский совет.* – 2015;13: 20–5.
27. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний кишечника. – Изд-во Чуваш. ун-та, 2013. – 154 с.
28. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 144 с.
29. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Филимонов С.Н., Викторов И. А. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2014. 160 с.
30. 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.
31. Gottrand F. Prokinetics in childhood. *Arch Pediatr.* 2010 Jun;17(6):737–8.
32. 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.
33. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В. и др. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач.* 2014;2:56
34. 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.
35. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: A review of randomised controlled trials. *Gut.* 2001 Feb;48(2):272–82.
36. 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.
37. 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.
38. Корниенко Е.А., Типикина М.Ю. Результаты исследования эффективности пробиотиков и коррекции моторики кишечника при СРК у детей. *Фарматека.* 2014;2: 33–7.
39. Бельмер С.В., Акопян 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.
40. 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.
41. 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.
42. Типикина М.Ю., Корниенко Е.А. Патогенетически обоснованная стратегия терапии синдрома раздраженного кишечника у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2014;1:22–7.
43. Щербак В.А., Щербак Н.М. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей. *Забайкальский медицинский вестник.* 2014;1: 123–31.
44. Короткий Н.Г., Наринская Н.М., Бельмер С.В., Ардатская М.Д. Коррекция функциональных нарушений моторики органов пищеварения при атопическом дерматите у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2015;4:5–10.
45. Акопян А.Н., Бельмер С.В., Выхристюк О.Ф. и др. Гастроэзофагеальный рефлюкс и нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. *Доктор.ру.* 2014;11:45–9.
46. 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.
47. Лембрик И.С. Эффективность тримебутина малеата в комплексном лечении хронического панкреатита у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2014;4:120–3.