

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕБЕВЕРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ХОЛЕЦИСТОЛИТИАЗА

А.А.Ильченко. Гастроэнтерология. 2012

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) известна издревле и относится к наиболее распространенным заболеваниям пищеварительной системы. В связи с тем, что ЖКБ поражает все слои населения и сохраняет устойчивую тенденцию к росту заболеваемости, она является существенным бременем для здравоохранения многих стран мира, включая и Россию. Так, по данным R.Sandler и соавт. [1], в США в 2002 г. только прямые затраты на лечение больных ЖКБ составили 5,8 млрд дол., в 2005 г. они увеличились до 6,5 млрд [2]. Больше средств расходуется только на лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [3].

Высокая оперативная активность по поводу холецистолитиаза породила новую проблему в медицине – постхолецистэктомический синдром, частота которого по разным оценкам достигает 50% [4]. В связи с этим особую актуальность приобрели меры, направленные на профилактику ЖКБ, которые должны проводиться, исходя из особенностей патогенеза заболевания.

Патогенез формирования желчных камней

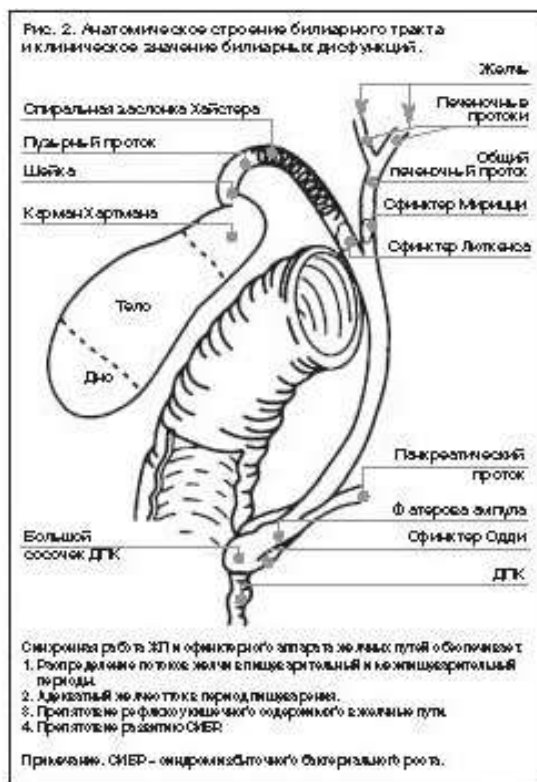
С практической точки зрения наиболее важное значение имеет понимание причин и механизмов формирования холестериновых желчных конкрементов, составляющих основной пул желчных камней.

Патогенез формирования холестериновых камней. Условно к холестериновым желчным камням относят конкременты с содержанием в них холестерина (ХС) не менее 70%. Патогенез формирования холестериновых желчных камней изучен наиболее подробно (рис. 1). ЖКБ – многофакторное заболевание, в развитии которого ведущую роль играет перенасыщение желчи ХС. Однако перенасыщение желчи ХС обязательное, но не единственное условие формирования желчных камней. Нарушение коллоидных свойств желчи с повышенной выработкой слизи и осаждение кристаллов ХС – дополнительный, но не решающий фактор развития ЖКБ. Известно, что в 30% случаев, например, после родов, мелкие конкременты спонтанно исчезают, а билиарный сладж, в том числе и в виде замазкообразной желчи, самостоятельно исчезает у 70% больных. Для формирования билиарного сладжа, а в последующем и желчных конкрементов необходимым условием является снижение эвакуаторной функции желчного пузыря (ЖП).

Таким образом, для формирования желчных камней и прогрессирования заболевания необходимым условием является одновременное существование трех факторов: перенасыщение желчи ХС, нарушение баланса между пронуклеирующими и антинуклеирующими факторами, снижение эвакуаторной функции ЖП. Роль гипокинезии ЖП в билиарном литогенезе. Известно, что в нормальных физиологических условиях ЖП в течение дня неоднократно сокращается. Между приемами пищи ЖП депонирует печеночную желчь (средний объем приблизительно 25–30 мл у здоровых лиц), а во время приема пищи выделяет разное количество желчи в зависимости от степени нейрогормональной стимуляции.

Динамическая холесцинтиграфия и ультрасонография позволяют дать достоверную оценку сократительной функции ЖП и показывают, что в норме после каждого приема пищи ЖП быстро опорожняется, а затем вновь заполняется желчью. Напротив, у больных с холестериновыми желчными конкрементами часто отмечается увеличенный объем ЖП

натощак, низкий коэффициент опорожнения после пищевой нагрузки. Причем эти показатели не зависят от того, имеют пациенты маленькие или большие камни, или только литогенную желчь. Следует отметить, что, несмотря на наличие камней в ЖП и нарушение моторной функции, воспаление в стенке ЖП или отсутствует, или умеренное и поэтому не может считаться главной причиной снижения сократительной функции.



Исследования, проведенные в клинике, показали, что гипокинезия ЖП развивается уже на начальной стадии формирования холестериновых желчных камней, хотя и не сопровождается еще увеличением объема ЖП натощак.

Установлено, что степень снижения опорожнения ЖП находится в прямой зависимости от концентрации ХС в желчи ЖП. Причем эта зависимость сохраняется и у здоровых лиц в отсутствие желчных конкрементов. Эти результаты исследования позволяют предполагать, что избыток молекул ХС в желчи действует на стенку ЖП как миотоксическое средство. In vitro исследования, сравнивающие сократительную функцию ЖП у больных с холестериновыми желчными конкрементами и контролем, позволили выявить нарушение в связывании, например, холецистокинина (ХЦК) с рецепторами ХЦК-1 плазматической мембраны и в результате этого снижение сокращения изолированных гладкомышечных клеток или изолированных гладкомышечных полос ЖП.

Как известно, ХЦК модулирует сокращения ЖП, сфинктера Одди. Этот эффект реализуется через активацию гладких мышц в результате взаимодействия с рецепторами ХЦК-1 (ССК-1Rs). В эксперименте на мышцах, лишенных ССК-1Rs (линия 129/SvEv), которых в течение 12 нед кормили стандартной или литогенной диетой (содержащей 1% ХС, 0,5% желчных кислот и 15% молочного жира), было установлено, что независимо от получаемой диеты у животных, лишенных ССК-1Rs, отмечался большой объем ЖП, предрасполагающий к застою желчи, а также значительное замедление транзита тонкокишечного содержимого, что приводило к увеличенной абсорбции ХС и повышению его секреции в желчь. Повышение уровня ХС в желчи вместе с гипокинезией ЖП способствовало нуклеации, росту

и агрегации кристаллов моногидрата ХС, что в свою очередь приводило к более частому выявлению холестериновых желчных камней у мышей, лишенных ССК-1Rs [5]. Это дало основание считать, что рецепторопосредованный механизм является ведущим в снижении сократительной функции ЖП. Действительно, последующие исследования не выявили нарушений внутриклеточных механизмов сокращения гладких мышц ЖП человека при наличии холестериновых желчных камней.

Нарушение сократительной функции ЖП, обусловленное избыточным содержанием ХС в желчи и его влиянием на мембраны клеток гладких мышц, выявляется еще на предкаменной стадии заболевания. В связи с этим становится понятным, почему опорожнение ЖП снижено еще до формирования желчных камней, когда желчь только перенасыщена ХС. Эти исследования дали серьезное основание для подтверждения гипотезы, что повышение концентрации ХС в желчи и повышенная его абсорбция из полости ЖП приводят к дисфункции гладких мышц. Кроме того, установлено, что абсорбция ХС стенкой ЖП сопровождается увеличением жесткости сарколемной мембраны миоцита. Поэтому, когда ХЦК связывается с рецептором на гладкомышечной клетке, G-белки не активизированы и сократимость ЖП снижается.

На ранней стадии формирования желчных камней нарушение сократимости ЖП еще обратимо. Однако, если на этом фоне присоединяется острое или обострение хронического воспаления в стенке ЖП, рассчитывать на восстановление сократительной функции ЖП не приходится.

В развитии моторных нарушений ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей существенную роль играют гормональные дисфункции со стороны щитовидной железы, надпочечников и других эндокринных желез. У больных сахарным диабетом, например, развивается вторичная гипотония ЖП, обозначаемая как синдром диабетического нейрогенного ЖП. Развитие дисфункции ЖП связано с диабетической нейропатией, а также непосредственным влиянием гипергликемии на его моторику. Повышение уровня прогестерона также влияет на чувствительность к ХЦК ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей. Этот факт в определенной мере объясняет преобладание лиц женского пола среди пациентов с билиарной патологией и дисфункциями билиарного тракта, в частности. Вторичные дисфункции билиарного тракта могут наблюдаться также при диэнцефальных расстройствах, правостороннем нефроптозе, лечении гормональных нарушений с применением соматостатина, предменструальном и климактерическом синдроме, беременности, ожирении, системных заболеваниях, нарушении кальциевого обмена и др.

Независимо от причины, вызвавшей снижение сократительной функции ЖП, застой желчи, обусловленный его гипофункцией, обеспечивает необходимое время для нуклеации кристаллов и роста желчных конкрементов в муциновом геле. Кроме того, вязкий муциновый гель, который формируется в полости ЖП, самостоятельно может способствовать развитию гипокинезии, так как с трудом проталкивается через пузырный проток. При наличии муцина и билиарного сладжа, содержащего кальций, пигменты и гликопротеиды, и гипокинезии ЖП быстро создаются условия для нуклеации ХС или осаждения билирубината кальция.

Эти данные подтверждаются высокой частотой выявления холецистолитиаза у больных, получающих полное парентеральное питание. Так, например, при болезни Крона частота выявления желчных конкрементов достигает 27%, а у больных, находящихся на полном парентеральном питании, – 49%. Это связано с тем, что во время парентерального питания не опорожняется ЖП, так как исключен пищевой раздражитель для выделения ХЦК. Застой желчи способствует формированию билиарного сладжа, а в последующем и камней в ЖП.

Напротив, ежедневное внутривенное введение ХЦК может полностью предотвратить нарушение моторики ЖП и устранить неизбежный риск формирования билиарного сладжа и желчных камней. Кроме того, известно, что замедленное опорожнение и увеличенный объем ЖП, которые встречаются во время беременности и при приеме оральных противозачаточных средств, также предрасполагают к формированию желчных конкрементов.

Таким образом, можно заключить, что гипотония ЖП является одним из обязательных факторов, участвующих в формировании билиарного литогенеза, особенно на его начальных стадиях. Поэтому выявление билиарного сладжа в ЖП можно считать одним из косвенных признаков наличия моторных дисфункций билиарного тракта. Необходимо помнить, что оценку функционального состояния ЖП нельзя проводить в отрыве от оценки моторной функции сфинктера Одди.

Роль дисфункции сфинктера Одди в билиарном литогенезе. Учитывая тот факт, что процесс желчеобразования идет непрерывно (суточный дебит желчи в среднем составляет 500–1200 мл), а поступление желчи в двенадцатиперстную кишку (ДПК) происходит лишь в период приема пищи, становится очевидным важность скоординированных действий ЖП, выполняющего резервуарную функцию, и сфинктерного аппарата желчных путей, обеспечивающих своевременное и в необходимом количестве поступление желчи в кишечник.

Скоординированная работа ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей обеспечивает в пищеварительный период не только адекватный желчеотток, но и препятствует формированию билиарного сладжа (рис. 2), так как даже при наличии литогенной желчи и условий для нуклеации ХС своевременное и адекватное опорожнение ЖП способствует его «очищению» от агломерированных частиц. Последними исследованиями показано, что перенасыщение желчи ХС может наблюдаться и у здоровых лиц [6]. В лабораторных условиях у таких людей кристаллизация ХС может наступить в течение 3 сут, в то время как в «нормальной» желчи кристаллизация ХС при тех же условиях наступает в течение 7–10 сут. Отсюда становится очевидной роль сократительной функции ЖП в профилактике холецистолитиаза. При билиарном сладже имеется диссинергизм в работе ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей. Этапное хроматическое дуоденальное зондирование (ЭХДЗ) показывает, что нарушение скоординированной работы ЖП и сфинктерного аппарата желчных путей может выявляться на любом уровне билиарного тракта и в разных сочетаниях. Однако для клиники наиболее важное значение имеет гипертонус сфинктера Одди, который способен выдерживать давление в билиарной системе, достигающее 250–300 мм водяного столба, и при отсутствии синхронной работы с ЖП может оказывать существенное затруднение для его опорожнения. При УЗИ косвенными признаками гипертонуса сфинктера Одди является увеличение длительности латентного периода (более 10 мин после приема желчегонного завтрака) и увеличение диаметра общего желчного протока более чем на 1 мм, а также прекращение опорожнения ЖП через 10–15 мин в сочетании с увеличением просвета холедоха. До определенного времени ЖП, преодолевая сопротивление сфинктера Одди, компенсирует адекватный отток желчи в ДПК. Однако в последующем развивается вторичная гипотония ЖП. По нашим данным, у больных с билиарным сладжем в виде взвеси гиперэхогенных частиц разные нарушения моторной функции билиарного тракта выявлены в 93,3%. Среди всех моторных дисфункций наиболее часто встречалось снижение сократительной функции ЖП (63,3% случаев), которое в 73,2% сочеталось с гипертонусом сфинктера Одди [7]. Эти данные имеют чрезвычайно важное значение для

клиники, так как дают современное представление не только о причинах развития гипотонии ЖП, но и меняют представление о подходах к ее коррекции.

Таким образом, можно заключить, что перенасыщение желчи ХС и нарушение равновесия между про- и антинуклеирующими факторами являются триггерными механизмами в билиарном литогенезе, в то время как снижение сократительной функции ЖП следует отнести к разрешающим факторам. Коррекция билиарных дисфункций – эффективный метод первичной профилактики холецистолитиаза. Названные механизмы формирования холецистолитиаза обуславливают разработку современных подходов к лечению больных на предкаменной стадии ЖКБ.

Базисными препаратами при лечении больных с билиарным сладжем являются препараты, способствующие снижению литогенных свойств желчи. Чаще для этих целей применяют препараты желчных кислот (урсодезоксихолевую кислоту – УДХК или хенодезоксихолевую). Имеются сведения о положительном влиянии гепатосана, энтеросана и других препаратов. Однако наибольший эффект в отношении купирования болей, симптомов диспепсии, уменьшения литогенных свойств желчи и элиминации билиарного сладжа имеют схемы лечения, в которые дополнительно включены препараты, коррегирующие билиарные дисфункции. У больных с билиарным сладжем в первую очередь показаны препараты, способные восстанавливать сократительную функцию ЖП и купировать спазм сфинктера Одди. Выбор препаратов, обладающих этими свойствами, невелик. Традиционно к этой группе относят холекинетики – лекарственные средства, стимулирующие сократительную функцию ЖП и способствующие поступлению желчи в ДПК [8]. Одним из наиболее распространенных препаратов, повышающих тонус ЖП и снижающих тонус сфинктера Одди, является сульфат магния. При приеме внутрь гипертонический раствор сульфата магния стимулирует рецепторный аппарат ДПК, вследствие чего выделяется ХЦК, под влиянием которого сокращается ЖП и открывается сфинктер Одди. С этой же целью используются многоатомные спирты ксилит и сорбит. Причем холецистокинетический эффект последних наступает раньше, чем при применении сульфата магния. Берберин бисульфат также оказывает холецистокинетический эффект связи, с чем применяется при различных заболеваниях желчных путей и других органов пищеварения, сопровождающихся гипокинезией ЖП. К препаратам сложного состава с холецистокинетическим эффектом относят гепабене (экстракт дымянки аптечной и расторопши пятнистой), гепатофальк планта (экстракт из плодов расторопши пятнистой, корневища яванской травы и корня чистотела большого), олиметин (масло мяты перечной, масло терпентинное очищенное, масло эфирное аирное, масло оливковое, сера очищенная), сибектан (экстракт из пижмы, жомы плодов расторопши пятнистой, зверобоя и березы). Применяют также холосас (экстракт из плодов шиповника), танацехол (экстракт из цветков пижмы обыкновенной), тыквеол (комплекс биологически активных веществ из семян тыквы) и др.

Эффективность мебеверина в коррекции билиарных дисфункций

Спазмолитический эффект на сфинктер Одди оказывают и так называемые миотропные спазмолитики. Однако многие из них имеют побочные эффекты и не обладают селективным влиянием на сфинктер Одди.

Таблица 1. Динамика СФЖП у больных с билиарным сладжем на фоне терапии УДХК и УДХК в сочетании с мебеверином по данным УЗИ

СФЖП	Число пациентов			
	УДХК (n=20)		УДХК + мебеверин (n=20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нормальная	6	12	6	20
Сниженная	12	6	12	0*
Повышенная	2	2	2	0*

*Здесь и в табл. 2: достоверные различия по сравнению со значением показателя до лечения, $p < 0,05$.

Таблица 2. Функциональное состояние сфинктерного аппарата билиарного тракта у больных с билиарным сладжем на фоне терапии УДХК и УДХК в сочетании с мебеверином по данным ЭХДЗ

Состояние сфинктерного аппарата	Число пациентов			
	УДХК (n=20)		УДХК + мебеверин (n=20)	
Состояние сфинктера Одди				
гипотонус	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	1 (5%)
гипертонус	14 (70%)	8 (40%)	13 (65%)	0*
нормотонус	2 (10%)	9* (45%)	2 (10%)	19* (95%)
Согласованность в работе сфинктеров Одди и Люткенса				
согласованно	5 (25%)	10 (50%)	5 (25%)	19* (95%)
диссинергизм	15 (75%)	10 (50%)	15 (75%)	1* (5%)
Согласованность в работе сфинктеров Мирицци и Одди				
согласованно	5 (25%)	10 (50%)	2 (10%)	19* (95%)
диссинергизм	15 (75%)	10 (50%)	18 (90%)	1* (5%)

В связи с этим заслуживает внимания мебеверин, который в клинической практике применяется с 1965 г. Наибольший опыт применения его в клинике накоплен при лечении синдрома раздраженного кишечника (СРК). Более чем 40-летний период наблюдений не позволил выявить каких-либо серьезных осложнений или побочных эффектов при терапии мебеверином. Начиная с момента появления препарата и до настоящего времени, не сообщалось ни об одном его серьезном побочном эффекте. В анализе исследований лекарственных препаратов, обычно используемых при лечении СРК и билиарных дисфункций, мебеверин занимал первое место по отсутствию побочных эффектов [9].

О безопасности препарата может свидетельствовать и тот факт, что в исследованиях, в которых применялись дозы, превышающие стандартные (600, 800 или 810 мг/сут), также не представлено сведений о достоверном учащении побочных эффектов [10]. Даже после многократного приема препарата не отмечено значительной кумуляции его в организме, при приеме внутрь он подвергается пресистемному гидролизу и не обнаруживается в плазме [11].

Механизм действия мебеверина достаточно хорошо изучен. Препарат оказывает прямое антиспастическое действие на гладкую мускулатуру, не вызывая при этом атонии гладкомышечных органов и системных эффектов [12]. В последнее время появились сведения, что кроме антиспастического эффекта препарат оказывает и анестезирующее влияние [13].

В.С.Савельев и соавт. с помощью динамической холесцинтиграфии показали, что у больных с липидным дистресс-синдромом после 2-месячной терапии мебеверином увеличивается коэффициент опорожнения ЖП и уменьшается время поступления радиофармпрепарата в ДПК [14].

По данным М.А.Бутова и соавт. [15], после терапии препаратом мебеверин у всех пациентов с дисфункцией сфинктера Одди отмечается снижение времени латентного опорожнения ЖП, индекса секреторного давления печени, индекса остаточного холестатического давления. Собственные исследования показали, что мебеверин оказывает спазмолитическое действие на сфинктер Одди как при ЖКБ, так и постхолецистэктомическом синдроме [16]. Следует отметить, что препарат удобен не только для стационарного, но и амбулаторного применения [17]. Это обусловлено особым устройством капсулы препарата Дюспаталин® (содержит микросферы мебеверина, покрытые двумя слоями: внешний слой кислотоустойчив, а внутренний состоит из препарата пролонгированного действия), способствующим более медленному высвобождению активного вещества (до 16 ч), что делает мебеверин удобным при амбулаторном лечении и позволяет принимать препарат 2 раза в сутки. Указанные свойства мебеверина послужили серьезным основанием для применения препарата с целью купирования спазма сфинктера Одди у больных с билиарным сладжем.

Эффективность монотерапии УДХК и УДХК в сочетании с мебеверином у больных с билиарным сладжем

Собственные исследования показали, что у больных с билиарным сладжем включение в схему лечения мебеверина (по 200 мг 2 раза в сутки в течение 2 мес) оказывает выраженный эффект в купировании клинических симптомов (рис. 3). Выявлено достоверное снижение частоты таких симптомов, как боль и/или дискомфорт в правом подреберье, ощущение горечи во рту и тошноты после обоих вариантов лечения ($p < 0,05$). Однако количество больных с болью и/или дискомфортом в правом подреберье после лечения УДХК оставалось достоверно больше, чем после лечения УДХК в сочетании с мебеверином ($p = 0,01$). В целом те или иные симптомы билиарной диспепсии после лечения сохранялись у 30% пациентов, получавших монотерапию УДХК, в то время как в группе пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверином, отмечено полное купирование ранее имевшихся симптомов.

Можно предположить, что более высокая эффективность терапии в этой группе пациентов обусловлена спазмолитическим действием мебеверина. Для подтверждения этого предположения у больных 2 групп до и после курса терапии проведено сравнительное изучение сократительной функции ЖП (СФЖП) по данным УЗИ (табл. 1) и функционального состояния сфинктерного аппарата по данным ЭХДЗ (табл. 2). Из табл. 1 видно, что монотерапия УДХК была эффективна только в отношении сниженной СФЖП, в то время как при повышенной СФЖП она не оказывала влияния. У пациентов, получавших УДХК в сочетании с мебеверином, получен эффект как в отношении сниженной СФЖП, так и повышенной, что и привело после лечения к нормализации СФЖП у всех больных, в то время как на монотерапии УДХК нормализация СФЖП наступила только у 43% больных ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 2, после обоих вариантов лечения зарегистрировано снижение числа больных с гипо- и гипертонусом сфинктера Одди. Однако достоверным такое снижение было только после комплексного лечения УДХК в сочетании с мебеверином ($p < 0,05$).

Согласно полученным результатам, применение схемы УДХК + мебеверин позволило купировать нарушения моторики билиарного тракта в 95% случаев (у 19 из 20 пациентов). Улучшение желчеоттока за счет включения в схему лечения мебеверина позволяло предполагать и более высокий эффект от терапии в отношении элиминации билиарного сладжа. Как показали результаты УЗИ у пациентов, получавших

УДХК в сочетании с мебеверином, элиминация билиарного сладжа через 2 мес лечения наступила в 95% случаев (у 19 из 20 пациентов).

Заключение

Проблема ЖКБ имеет не только важное медицинское, но и социально-экономическое значение. Применяемые в настоящее время современные методы лечения не решают всей остроты проблемы, так как диагностика заболевания осуществляется, как правило, на стадии сформировавшихся желчных камней. В связи с этим перспективным направлением профилактики холелитиаза является выявление заболевания на предкаменной стадии.

Учитывая тот факт, что гипокинезия ЖП является одним из важных патогенетических звеньев холецистолитиаза, своевременная диагностика и лечебные мероприятия, направленные на восстановление нарушенной его сократительной функции, могут быть эффективной мерой профилактики холелитиаза. Исследования показывают, что гипертонус сфинктера Одди способен нарушать работу не только других сфинктеров билиарного тракта, но и опорожнение ЖП. Эти данные обосновывают необходимость коррекции билиарных дисфункций и включения в состав терапии при билиарном сладже препаратов, способствующих устранению гипертонуса сфинктера Одди.

У больных с билиарными дисфункциями, сочетающимися с билиарным сладжем, для восстановления сократительной функции ЖП и улучшения желчеоттока показано сочетание препаратов желчных кислот с мебеверином. Такое сочетание способствует более эффективному купированию болей и симптомов билиарной диспепсии, а также и более эффективной элиминации билиарного сладжа.

Таким образом, исследования, проведенные в последние годы, позволяют сделать важное клиническое заключение: первичная профилактика ЖКБ на основе известных факторов риска обоснована, диагностика предкаменной стадии реальна, а терапия на стадии билиарного сладжа экономически выгодна [7].

В связи с этим своевременная диагностика и адекватная коррекция билиарных дисфункций являются одним из эффективных методов первичной профилактики холелитиаза.

Литература

1. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 2002; 122: 1500–11.
2. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. *J Int Med* 2007; 261: 529–42.
3. Shaffer E. Epidemiology and risk factors for gallstone diseases: has the paradigm changed the 21st century? *Curr Gastroenter Rep* 2005; 7 (2): 132–40.
4. Быстровская Е.В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010.
5. Wang DQ, Schmitz F, Kopin AS, Carey MC. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest* 2004; 114 (4): 521–8.
6. Ильченко А.А. Болезни ЖП и желчных путей. Рук-во для врачей. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011.
7. Делюкина О.В. Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции (клинико-фармако-экономическое исследование). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.

8. Ильченко А.А. Фармакотерапия при заболеваниях ЖП и желчных путей. М.: МИА, ГЕРУС, 2010.
9. Pounard T, Naveau S, Mory B, Chaput JC. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Therap* 1994; 8: 499–510.
10. Van Outryve M, Mayeur S, Meeus MA et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Pharm Ther* 1995; 20: 277–78.
11. Elliott S, Burgess V. Investigative implications of the instability and metabolism of mebeverine. *J Anal Toxicol* 2006; 30 (2): 91–7.
12. Пальцев А.И., Волошина Н.Б., Еремина А.А. и др. Проблема боли в историческом аспекте. Боль при гепатобилиарной патологии. Значение мебеверина гидрохлорида в комплексной терапии. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2006; 2: 83–4.
13. Abdel-Hamid SM, Abdel-Hady SE, El-Shamy AA, El-Dessouky HF. Formulation of an antispasmodic drug as a topical local anesthetic. *Int J Pharm* 2006; 326 (1–2): 107–18.
14. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Внепеченочные билиарные дисфункции при ЛДС. *РМЖ.* 2002; 4 (2): 62–9.
15. Бутов М.А., Шелухина С.В., Ардатова В.Б. К вопросу фармакотерапии дисфункции билиарного тракта. Тезисы 5-го съезда Научного общества гастроэнтерологов России, 3–6 февраля 2005 года. М. С. 330–2.
16. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию. *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2002; 4: 21–2.
17. Ильченко А.А. Диагностика билиарных дисфункций в условиях поликлиники и их коррекция. *Поликлиника: проф. журн. для руководителей и врачей всех специальностей ЛПУ России.* 2009; 5: 42–7.