

УДК: 615.217 : 615.017 – 092.9

**В.І. Опришко,
О.О. Нефьодов,
В.Й. Мамчур**

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ ДІЇ СПАЗМОЛІТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та фармакоелектрофізіології
(зав. – д. мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: біль,
спазмолітики, знеболення
Key word: pain, spasmolytics,
anaesthetization

Резюме. Проведен детальний аналіз матеріалів літератури по механізму действия и точкам приложения спазмолитиков, дополнена и упорядочена классификация этих лекарственных средств. В эксперименте изучено антиноцицептивное действие классических спазмолитиков (дротаверин 6 мг/кг, папаверин 9 мг/кг) и комбинированного препарата трамадола (20 мг/кг) с дротаверином (10 мг/кг). Комбинированный препарат имеет выраженный антиноцицептивный эффект, который превосходит анальгетическое действие препаратов в отдельности. Указанные изменения болевой чувствительности при использовании комбинации препаратов объясняются, вероятно, специфическими изменениями нейрофизиологической активности центрального серого вещества – антиноцицептивной структуры мозга – под влиянием дротаверина. Исследованные спазмолитики также показали себя хорошо со стороны антиноцицепции. Исследовано влияние дротаверина и папаверина на боль неспастического генеза.

Summary. The detailed analysis of literature materials on the mechanism of action and points of application of spasmolytics was carried out, classification of these drugs was supplemented and arranged. In the experiment antinociceptive action of classic spasmolytics (drotaverine 6 mg/kg, papaverine 9 mg/kg) and a combined drug – tramadole (20 mg/kg) with drotaverine (10 mg/kg) was studied. Combined drug has an expressed antinociceptive effect which exceeds an analgesic action of drugs when taken separately. Stated changes of pain sensitivity when using a combination of the drugs are probably explained by specific changes of neurophysiological activity of central gray substance – antinociceptive brain structure influenced by drotaverine. Studied spasmolytics also showed good antinociceptive effect. Influence of drotaverine and papaverine on pain of nonspastic genesis was investigated.

Найчастішим симптомом безлічі захворювань є біль, зокрема той, що супроводжується спастичними реакціями. Препарати, що купірують спазм, усувають ноцицептивне вогнище у внутрішніх органах і тим самим реалізують свій ефект як знеболювальні засоби.

Достатньо глибоко вивчені механізми периферичного компоненту у дії спазмолітичних засобів, проте практично немає даних про нейротропну дію міотропних спазмолітиків, про їх вплив на центральну нервову систему. Ці препарати досить часто застосовуються в клінічній практиці у поєднанні з іншими лікарськими засобами, у тому числі і з анальгетиками. Тому є цікавим саме цей аспект, що дає більш точне, широкомасштабне уявлення про дію спазмолітиків на організм в цілому.

Спазмолітичні засоби (грецьк. *spasmos* спазм, *sudoma* + *lysis* звільнення, позбавлення) –

лікарські засоби, що знімають спазм гладенької мускулатури внутрішніх органів [6]. Ці препарати за механізмом дії можна розподілити на 2 групи: міотропні та нейротропні.

Міотропні спазмолітичні засоби знижують тонус гладеньком'язових органів шляхом прямого впливу на біохімічні процеси в гладеньком'язових клітинах. В умовах *in vitro* вони знижують тонус всіх гладеньком'язових органів (органів черевної порожнини, судин, бронхів і т.д.). В умовах цілого організму окремі групи цих засобів проявляють тропізм до окремих гладеньком'язових органів і у зв'язку з цим використовуються переважно при певних клінічних показниках, наприклад, як антигіпертензивні або бронхолітичні засоби, болезаспокійливі засоби при болях спастичного характеру, супутній патології органів черевної порожнини і т. ін.

Нейротропні спазмолітики надають спазмолі-

тичний ефект шляхом порушення передачі нервових імпульсів у вегетативних гангліях або у ділянці закінчення вегетативних нервів, що стимулюють гладенькі м'язи.

Периферична дія неселективних міотропних спазмолітичних лікарських засобів розвивається за допомогою декількох механізмів. Один із найбільш значущих пов'язаний з інгібуванням фосфодіестерази (ФДЕ), збільшенням внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) або зменшенням внутрішньоклітинного циклічного гуанідинмонофосфату (цГМФ). Ці циклічні нуклеотиди є вторинними месенджером для гладеньком'язових клітин різних органів (гладенької мускулатури шлунково-кишкового тракту (ШКТ), трахеї, бронхів, матки, сечоводів, судин і т. ін.). Імовірно, цАМФ у гладеньком'язових клітинах судин активує депонування кальцію в саркоплазматичному ретикулумі, знижуючи скоротність клітки, а цГМФ, навпаки, збільшує вільний пул кальцію в клітині, стимулюючи його вихід із внутрішньоклітинного депо, що призводить до підвищення утворення акто-міозинових комплексів і скорочення стінок судин. Потрібно відзначити, що існує і інша точка зору, що цГМФ може відігравати роль гальмівного агента в міоциті судин. Абсолютно протилежний ефект спостерігається в кардіо-міоцитах, де накопичення цАМФ, навпаки, стимулює скорочення серцевого м'яза. Можливо, це пов'язано з існуванням численних ізоферментів фосфодіестерази в різних тканинах (тканіноспецифічні та тканинонеспецифічні) [4]. Ізоферменти ФДЕ відрізняються за фізичними та кінетичними характеристиками, субстратною (цАМФ або цГМФ) специфічністю, чутливістю до ендогенних активаторів і інгібіторів, чутливістю до фосфорилування за допомогою протеїнкіназ, розподілу в тканинах і локалізації в клітині. Так, відмінності у внутрішньоклітинному розподілі ізоферментів ФДЕ є важливим чинником, що визначає їх індивідуальну регуляторну роль. За даними серії експериментальних досліджень встановлено близько 7 різних сімейств ФДЕ: кальцій (Ca²⁺)-кальмодулін-залежні (ФДЕ I), цГМФ-стимульовані (ФДЕ II), цГМФ-інгібірувані (ФДЕ III), цАМФ-специфічні (ФДЕ IV), цГМФ-специфічні (ФДЕ V), фото-специфічні (ФДЕ VI), високоафінні (стійкі) (ФДЕ VII).

Крім цАМФ та цГМФ, в реалізації спазмолітичного ефекту препаратів бере участь кальмодулін, цитоплазматичний Ca²⁺-модулюючий білок. Кальмодулін функціонує як необхідний медіатор дії іонів Ca²⁺ в Ca²⁺-залежних

внутрішньоклітинних процесах: при збільшенні концентрації іонів Ca²⁺ в стимульованій клітині кальмодулін зв'язує їх, що призводить до конформаційної зміни молекули кальмодуліну, і вона набуває здатності зв'язуватися актин-міозиновою скоротливою системою.

Відомо, що спазмолітики, зокрема, дротаверин, папаверин, здатні взаємодіяти з кальмодуліном як його антагоністи. Вони перешкоджають утворенню активного комплексу Ca²⁺-кальмодулін і таким чином інактивують фермент. Крім того, антагоністи кальмодуліну здатні інгібувати і кальмодулін-залежні ФДЕ, деякі з них впливають на функцію Ca²⁺-каналів. Незважаючи на схожість у фармакодинаміці, окремі спазмолітики проявляють вказані ефекти різною мірою вираженості і в різному співвідношенні. Так, за даними експериментальних досліджень, дротаверин володіє слабкішою активністю як антагоніст кальмодуліну і значною активністю – як антагоніст Ca²⁺. Завдяки особливим властивостям його відносять, згідно з класифікацією антагоністів Ca²⁺, до групи антагоністів кальцію-антагоністів кальмодуліну [17]. А папаверин у 5 разів сильніше дротаверину як антагоністу кальмодуліну і не проявляє властивостей антагоністу Ca²⁺. І дротаверин, і папаверин практично не впливають на кальмодулін-залежні ФДЕ I типу.

Селективні міотропні спазмолітики – блокатори кальцієвих каналів (верапаміл, ділтіазем) інгібують проникнення іонів Ca²⁺ із позаклітинного простору в гладеньком'язову клітину, що запобігає спазму і сприяє розслабленню гладенької мускулатури. Але, в той же час, іони кальцію беруть участь у передачі ноцицептивного сигналу. Так, при стимуляції рецепторів ендогенними лігандами або опіоїдними анальгетиками блокуються кальцієві канали мембран, що призводить до зменшення струму іонів кальцію в закінчення первинних афферентів у спинному мозку і порушує виділення медіаторів болю [15,16]. Крім того, зниження вільного пулу кальцію в нейронах спинного мозку приводить до пригнічення нейромедіаторних систем збудливих амінокислот. Це пояснює той факт, що на експериментальних моделях болю блокатори кальцієвих каналів зарекомендували себе як ефективні анальгетики [1].

Механізм дії нітратів цікавий тим, що він ставить під сумнів висловлене раніше припущення про активуючу роль цГМФ у міоцитах судин. Так, потрапляючи всередину клітин гладеньких м'язів судин та інших органів, нітрати взаємодіють із сульфгідрильними групами ендогенних нітратних рецепторів з утворенням нітро-

зотіолів, з яких вивільняється N_2O , який потім перетворюється в NO . Група NO є ендogenousним релаксуючим чинником (ЕРЧ), який у фізіологічних умовах під впливом NO -синтетази утворюється з L -аргініну. ЕРЧ активує гуанілатциклазу, що приводить до накопичення цГМФ, який зменшує кількість іонізованого кальцію в гладеньком'язових клітках судин. Судини, у тому числі і коронарні, розширюються. На сьогоднішній день однією з причин спазму судин вважається брак NO в організмі. Похідні нітратів, заповнюючи дефіцит ЕРЧ, реалізують свій спазмолітичний ефект по відношенню до всіх гладеньком'язових клітин (судини, бронхи, ШКТ), тобто тут простежується чіткий зв'язок між накопиченням цГМФ і розслабленням судинної стінки.

У плазматичних мембранах гладеньком'язових клітин судин знаходяться кальцій-залежні калієві канали, які функціонують за принципом зворотного зв'язку: відкриваються при підвищенні до критичного рівня внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію і навпаки. При їх відкритті іони калію виходять із клітин, що призводить до гіперполяризації мембран і пригнічення входження всередину клітини кальцію - м'язовий шар судинних стінок розслабляється. Так, активатори калієвих каналів (міноксидил, діазоксид) при застосуванні в кардіології покращують кровопостачання міокарда, зменшують тонус периферичних судин [5,13].

Натрієві (Na^+) канали відіграють фундаментальну роль в утворенні і проведенні електричних стимулів і можуть бути залучені в патогенез багатьох захворювань. На натрієвих каналах ідентифіковані ділянки скріплення для лікарських препаратів різних груп. Блокатори натрієвих каналів широко використовуються як антиаритмічні, протиепілептичні і місцевоанестезуючі засоби. Цікаво, що і міотропні спазмолітики впливають на обмін Na^+ . Так, в експериментальних дослідженнях показана наявність у дроптаверину спорідненості до Na^+ -каналів, при цьому його активність по відношенню до них в 10 разів вища, ніж до Ca^{2+} -каналів [3]. Дюспаталін (мебеверину гідрохлорид), що вибірково діє на гладеньком'язові клітини ШКТ, у терапевтичних дозах знижує проникність клітинної мембрани для Na^+ , опосередковано зменшуючи відтік калію (K^+) з клітини і блокуючи наповнення клітинного депо позаклітинним Ca^{2+} .

Серед різних форм болю найчастіше відмічається вісцеральний. Саме цей біль, позбавлений локалізації, характеризується тривалістю, розмитістю і дуже слабким ступенем

регуляції, акумулює в собі основні негативні ноцицептивні риси перцепції в індивідуальному і соціальному плані. Ці болі виникають при подразненні вісцеральної очеревини або розтягуванні капсул внутрішніх органів: печінки, селезінки, нирки, сечового міхура або спазмі / раптового розтягуванні якої-небудь ділянки шлунково-кишкового тракту, сечовивідної системи. Болі такого типу мають характер нападів і проявляються так званими коліками.

Серед больових рецепторів виділяють 3 типи вісцеральних ноцицепторів. Високопорогові механорецептори активуються при надмірному скороченні і спазмі порожнистих органів, формуючи гострий біль. Цей тип рецепторів поширений в серці, бронхах, жовчовивідних шляхах, тонкій і товстій кишці, сечоводах, сечовому міхурі і матці. Ноцицептори "інтенсивності" реагують на слабкі механічні стимули. Вони здатні збільшувати кількість розрядів при наростанні сили збудження, кодуючи інтенсивність стимулу. Такі рецептори виявлені в серці, стравоході, товстій кишці і сечовому міхурі. Ноцицептори, що "мовчать", збуджуються тільки в умовах ушкоджувального стимулу, пов'язаного із запаленням, ішемією, атрофією, некрозом тканини внутрішніх органів, що зумовлює тривалий дифузний біль [11]. Саме спазмолітичні препарати - бутилскополамін, мебеверин, папаверин, дроптаверин, спазмолен, альверин - утримують лідируючі позиції при лікуванні вісцерального болю слабкої і середньої інтенсивності (після проведення необхідних діагностичних заходів!). Крім ефективності, до переваг спазмолітиків у цій ситуації відноситься те, що вони не маскують симптомів «гострого живота».

На другому ступені, при тривалих болях, що посилюються, в животі, необхідно включати в терапію інші антиноцицептивні засоби [2], зокрема центральні або периферичні анальгетики.

Нами були досліджені класичні спазмолітики дроптаверин та папаверин стосовно динаміки зміни больового порогу в тесті «гарячої пластини». Тварини (білі нелінійні миші) поміщалися на металевий майданчик, що зафіксований на ультратермостаті «Specol - 10» (ГДР), де автоматично підтримується температура $55^{\circ}C$. Больовий поріг (у секундах) оцінювали за латентним періодом первинної захисної реакції (тривожне збудження, швидке відсмикування та облизування лап, підстрибування). Тваринам дослідної групи внутрішньоочеревинно вводили препарати, що досліджувалися (дроптаверин (6 мг/кг) та папаверину гідрохлорид (9 мг/кг)), контрольної –

дистильовану воду в об'ємі 1 мл/кг. Реєстрація больового порогу проводилася у вихідному стані та через 30, 60, 90 та 120 хвилин після введення засобів, що досліджувалися [10,12].

Результати наших експериментальних досліджень показали (рис.1), що дротаверин в дозі 6 мг/кг вже на 30-ій хвилині проявляв знеболювальний ефект +45,5%, максимум спостерігався на 60-ій хвилині +48,7%, на 90-ій хвилині

його активність почала знижуватися і склала +30% в порівнянні із вихідним фоном ($p \leq 0,05$). Папаверину гідрохлорид в дозі 9 мг/кг також проявив виражений антиноцицептивний ефект, вже на 30-ій хвилині дослідження +35,8%, пік анальгезії відбувався на 60-ій хвилині і склав +55%, а в подальшому спостерігалось зниження показників – на 90-ій хвилині +32,9% в порівнянні із вихідним фоном ($p \leq 0,05$).

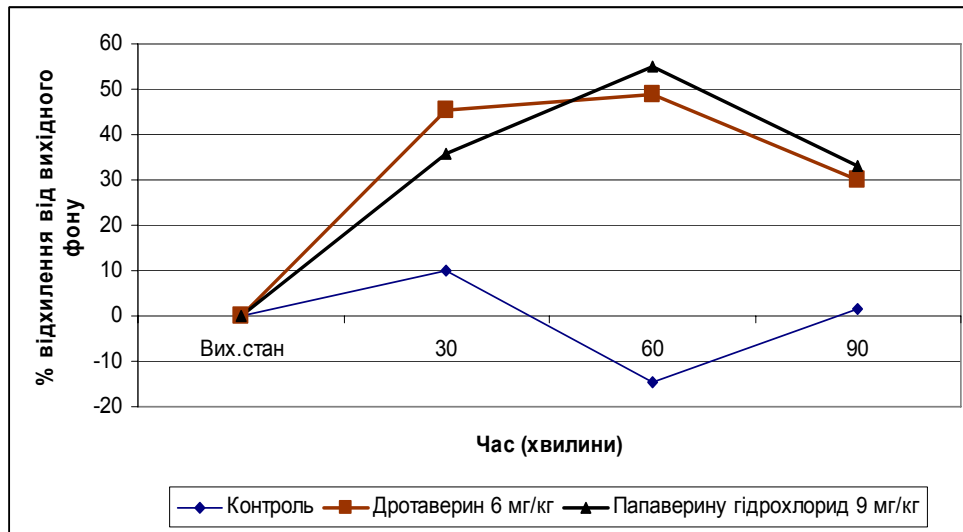


Рис. 1. Вплив дротаверину (6 мг/кг – в/о) та папаверину гідрохлориду (9 мг/кг – в/о) на поріг болю в тесті «гарячої пластини»

Отже, як дротаверин, так і папаверин підтвердили факт наявності знеболювального компоненту, що дає передумови для подальшого, більш поглибленого дослідження спазмолітичних лікарських засобів у боротьбі з болем неспастичного генезу.

Ми в своїй лабораторії отримали цікаві дані при комбінації дротаверину (10 мг/кг внутрішньоочеревинно (в/о)) з наркотичним анальгетиком трамадолом (20 мг/кг в/о), який володіє низьким наркогенним потенціалом. Так, у досліді на мишах в тесті "оцтово-кислі корчі" спостерігалось підвищення анальгетичної дії трамадолу при сумісному введенні з дротаверином (+77%, $p < 0,05$). Вісцеральний біль тісно пов'язаний із станом механорецепторів порожнистих органів, які активуються при спастичних процесах. Такий стан може спостерігатися під впливом біологічно активних речовин, що утворюються при нанесенні хімічного подразника, наприклад, оцтової кислоти, простагландинів, гістаміну, серотоніну. Тому в даному тесті дротаверин, як спазмолітик, викликав редукцію

болю, потенціюючи дію центрального анальгетика.

У досліді на кролях з імплантованими у структури головного мозку біполярними ніхромовими електродами ми вивчали центральні нейротропні ефекти дротаверину як монопрепарату і у поєднанні з наркотичним анальгетиком трамадолом. Було встановлено, що комбінація даних препаратів, при одноразовому внутрішньоочеревинному (в/о) введенні інтактним кролям, зменшувала збудливість всіх досліджуваних нами структур головного мозку різною мірою. Найбільш сильний депримуєчий ефект при цьому виявлявся по відношенню до ретикулярної фармації (РФ) (на 31,37%, $P < 0,05$), слабкіше пригнічувалася фронтальна кора (ФК) (на 26,3%, $P < 0,05$). Спостерігалось зниження рівня збудливості дорсомедіальної мигдалини (ДММ) на 18,9 % ($P < 0,05$) і активація центральної сірої речовини (ЦСР) – на 27,8 % ($P < 0,05$). Трамадол, як монопрепарат, після одноразового в/о введення проявляв себе аналогічно дії комбінації, а дротаверин достовірно

змінював тільки збудливість ЦСР (+26,1%, $p < 0,05$) – антиноцицептивної структури мозку, не викликаючи при цьому змін збудливості інших структур головного мозку. Крім того, комбінований препарат трамадолу з дротаве-

рином послаблював гальмівний контроль РФ середнього мозку на ДММ і ДГ, зменшував пригнічувальний вплив ФК на ДГ (у 1,8 раза), а також активуючий вплив РФ на ФК (у 2,3 раза) (рис.2).

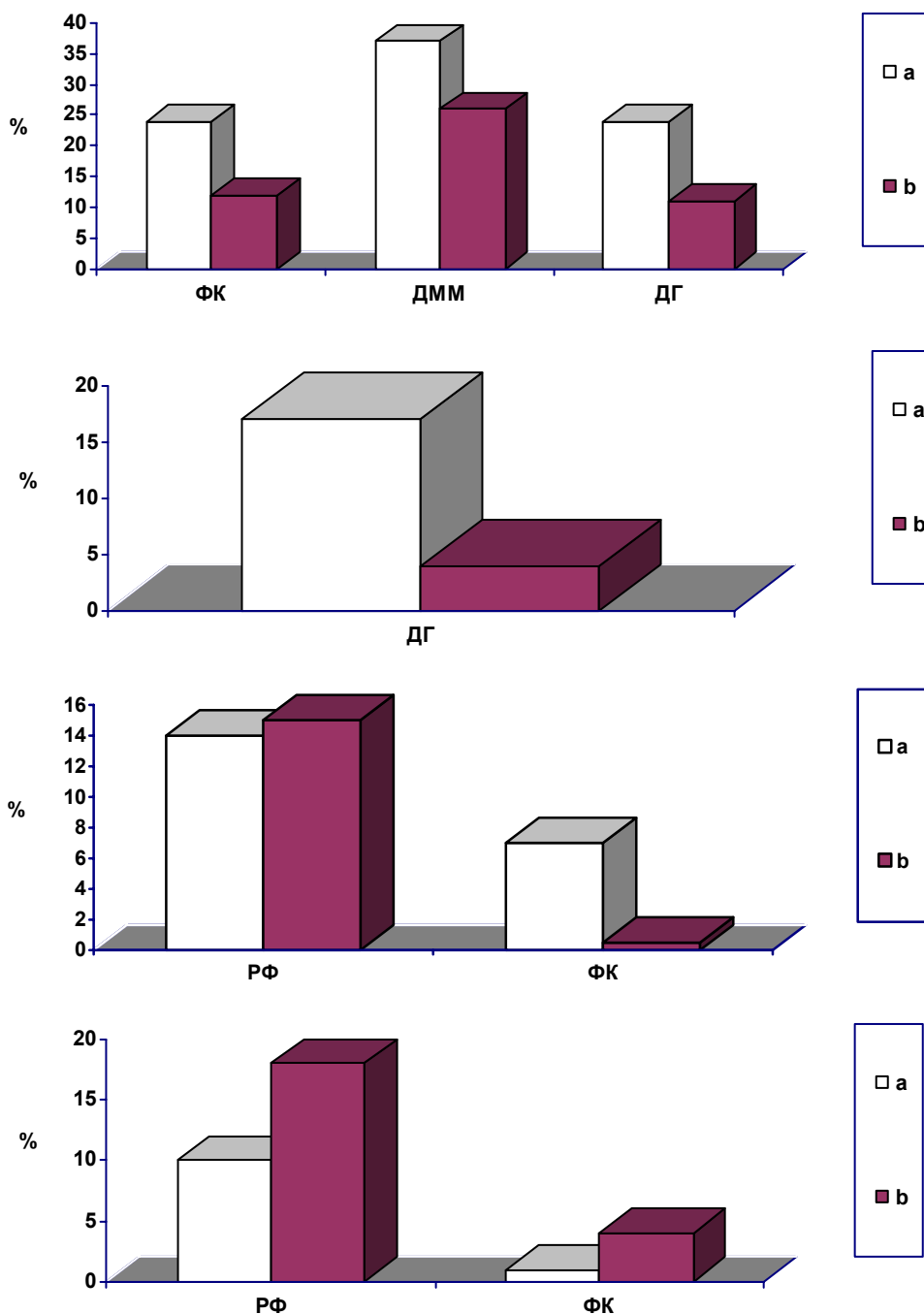


Рис. 2. Зміни збудливості структур головного мозку після підпорогового подразнення, що передус мезенцефалітичній ретикулярній формації (РФ – верхній ряд), фронтальної кори (ФК), дорсомедіального мигдалика (ДММ) та дорсального гіпокампу (ДГ – нижній ряд) при введенні комбінованого препарату трамадолу (20 мг/кг внутрішньшлунково (в/ш)) і дротаверину (10 мг/кг в/ш) інтактним кролям

Примітки: а - фон; б – анальгезія; * - відмінності достовірні ($p < 0,05$) при порівнянні із збудливістю до нанесення кондиціонуючого подразнення; + - відмінності достовірні ($p < 0,05$) у порівнянні із вихідним станом

Вибір препарату для фармакологічної корекції болю спастичного характеру в певній клі-

нічній ситуації проводиться з урахуванням специфіки локалізації і особливості ефектів окремих

представників ряду спазмолітиків. Так, ведучими в клінічному використанні при захворюваннях стравоходу, підшлункової залози, кишечника для зменшення і усунення больового синдрому є

міотропні спазмолітики (дротаверин, папаверин) і антихолінергічні засоби (пірензепін, бутилскополамін, платифілін, метацин), при необхідності терапія доповнюється анальгетиками.

Сучасна класифікація спазмолітиків виглядає таким чином [9, із доповненнями]

Міотропні спазмолітики (МС)			
I. Неселективні МС			
Інгібітори фосфодіестерази:	похідні ізохіноліну	папаверин	Папаверин
		дротаверин	Но-шпа, Но-х-ша та ін.
	похідні ксантину	теофілін	Еуфілін, Теопек
	препарати інших груп	бенциклан	Галідор
		пінаверій	Дицетел
II. Селективні МС			
1.Інгібітори кальцієвих каналів:	похідні дігідропіридину	ніфедипін	Коринфар, Адалат та ін.
		амлодипін	Норваск, Нормодипін, Азомекс та ін.
	похідні феніланіламіну	верапаміл	Ізоптин, Фіноптин, Лекоптин
	похідні бензотіазепіну	ділтіазем	Кардил, Діакордин ретард
2.Донатори оксиду азоту (нітрати)	нітрогліцерин		Нітронг форте, Нітро-мік та ін.
	ізосорбід динітрат		Нітросорбід, Кардикет ретард та ін.
	ізосорбід динітрат		Плодин, Мононітросид та ін.
3.Активатори калієвих каналів		Міноксидил, діазоксид	
4.Інгібітори натрієвих каналів		Мебеверин	Дюспаталін
Нейротропні спазмолітики			
1. М-холіноблока-тори (ХБ):	пр-ти красавки	Н-ка красавки	
	бутилскополамін	Бускопан, Спазмобрю, Бускоцин	
	платифілін	Платифілін	
2. М- Н- ХБ	спазмолітин		Спазмолітин
3.Гангліоблокатори			Бензогексоній, Пирилен
4.Адреноміметики		Ізадрин, Орципреналін, Сальбутамол, Фенотерол, Адреналін	
5.Симпатоміметики		Ефедрин	
Комбіновані препарати, що містять спазмолітики			
Склад	Торгівельна назва		
Метамізол, пітофенон, фенпівериній	Баралгетас, Брал, Максиган, Спазмалгон, Спазмогард		
Парацетамол, діцикломін	Циклопар, Комбіспазм, Спазго		
Німесулід, діцикломін	Сиган		
Декстропропксифен, парацетамол, діцикломін	Спазмолекс, Спазмо-проксивон		
Альверил, сіметикон	Метеоспазміл		
Спазмолітики, отримані з лікарських рослин [7]			
Лікарська рослина	Препарати, що містять рослинні спазмолітики		
Душиця звичайна	Уролесан		
Валеріана лікарська	Валокордин, Настойка валеріани		
Тим`ян звичайний	Пертусин		
Пасифлора	Естракт пасифлори рідкий, Ново-пасит		
Ногітки лікарські	Калефлон, Настойка календули		
М`ята перцева	Пектусин, Валідол, Оліметин, Краплі Зеленіна, Корвалол, Меновазин ін.		
Крестовник широколистий	Платифілін		
Глід	Настойка глоду		

При патологічних станах жовчовивідної системи, зумовлених спазмом гладенької мускулатури жовчного міхура, проток і сфінктерів, також на першому місці у використанні стоїть група міотропних спазмолітиків (дюспаталін, магнію сульфат), препаратами другого ряду є антихолінергічні лікарські засоби (бутилскополамін (бускопан, бускопан плюс, спазмобрю)) [8].

Наявність вазодилатуючого ефекту у спазмолітичних засобів призвела до застосування цих препаратів у лікуванні судинних захворювань у хворих із церебральними і периферичними порушеннями кровообігу. Так, донатори оксиду азоту (нітрогліцерин і його похідні) використовують для купірування і профілактики нападів стенокардії [14]. Інгібітори кальцієвих каналів, зменшуючи гемодінамічне навантаження на міокард і послаблюючи судини, мають істотний вплив у лікуванні болю при ішемічній хворобі серця і гіпертензії.

Галуззю медицини, де міотропні спазмолітики продовжують достатньо широко використовуватися, є акушерство, оскільки для ряду міотропних спазмолітиків доведена відносна безпека застосування під час вагітності (наприклад, дротаверин при загрозі викидня).

ВИСНОВКИ

1. Міотропні спазмолітики, в певному значенні, є «золотим стандартом» медикаментозної терапії болю спастичного характеру. Багато хто з

них реалізує свій виражений терапевтичний ефект переважно в умовах порушення функції внутрішніх органів: при нападі жовчотої та сечокам'яної хвороби, спазмі гладенької мускулатури матки, судин, що робить їх ефективними знеболювальними лікарськими засобами при болю даної етіології.

2. Папаверину гідрохлорид та дротаверин в умовах тесту «гарячої пластини» володіють анальгетичними властивостями різного ступеня вираженості відносно болю неспастичного характеру.

3. Застосування міотропного спазмолітика дротаверину у поєднанні з анальгетиком опіатного ряду трамадолом викликає сильнішу редукцію болю, потенціюючи дію центрального анальгетика (по тестах «оцтово-кислі корчі» і «гарячої пластини»). Вказані зміни больової чутливості при використанні комбінації препаратів пояснюються, ймовірно, специфічними змінами нейрофізіологічної активності центральної сірої речовини – антиноцицептивної структури мозку – під впливом дротаверину.

4. Поєднане використання опіатергічного анальгетика трамадолу і міотропного спазмолітика дротаверину може зробити знеболення безпечнішим, оскільки дозволяє досягти в експерименті більш вираженої анальгезії без збільшення дози трамадолу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андренергическая аналгезия / Игнатов Ю.Д., Зайцев А.А., Михайлович В.А., Страшнов В.И. – СПб.: 1994. – С. 54-55.
2. Баранская Е.К. Боль в животе: клинический подход к больному и алгоритм лечения. Место спазмолитической терапии в лечении абдоминальной боли // Гастроэнтерология. – 2003. – №14 (109). – С. 23-27.
3. Белоусов Ю.Б. Но-шпа – классика спазмолитической терапии // Русский мед. журнал. – 2002. – Т.10, № 15. – С. 56-59.
4. Белоусов Ю. Б. Спазмолитические средства // Фармацевтический вестник. - 2001. - №36. – С. 235.
5. Белоусов Ю. Б., Леонова М. В. Клиническая фармакология но-шпы: Методическое пособие для врачей. – М.: 2002. – 45 с.
6. Большой медицинский энциклопедический словарь / Под ред. В.И. Бородулина. – Изд. 4-е, испр. и доп. – М.: РИПОЛ классик, 2007. – 960 с.
7. Гродзінський А.М. Лікарські рослини. – К.: Головна редакція української радянської енциклопедії ім М.П. Бажана, 1990. – 544 с.
8. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Миотропные спазмолитики // Consilium-Provisorum. – 2001. – Т. 1, №2. – С. 1-4.
9. Гуревич К.Г., Лобанова Е.Г. Неспецифические миотропные спазмолитики: применение в совре-

менной медицинской практике // Фарматека. – 2001. – №8 (50). – С. 23-25.

10. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2002. – 527 с.

11. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К., Воробейчик Я.М. Нейрогенные болевые синдромы и их патогенетическая терапия // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – №4. – С. 36-41.

12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С. 20-21.

13. Степанюк Г.И., Столярчук А.А. Фармакология. – Винница: Континент, 2005. – 154 с.

14. Сумин С.А. Неотложные состояния. – М.: Миа, 2002. – 323 с.

15. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Геотар-медицина, 2008. – 752 с.

16. Чурюканов В.В. Болеутоляющие средства: сравнительная оценка, механизмы действия, перспективы // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – №5. – С. 6-7.

17. Шептулин А.А. Современные представления о синдроме раздраженного кишечника // Русский мед. журнал. – 2001. – Т. 9, №12. – С. 4-7.