

Незалежний від жовчних кислот вплив гімекромону на жовчовиділення і моторику загальної жовчної протоки

Р. М. Хофман, Г. Шварц, К. Поль, Д. Д. Цигенхаген, В. Круїс

Передумови і призначення. Гімекромон (4-метил-умбіліферон) використовується для лікування функціональних порушень в системі жовчовивідних шляхів вже більше 20 років. Про механізм дії відомо небагато. Метою нашого дослідження було дослідити вплив гімекромону на моторику жовчного міхура та жовчних проток після прийому стандартизованого тестового прийому їжі. Крім того, слід перевірити, чи відіграють вони непряму роль у впливі зміни метаболізму жовчних кислот.

Пацієнти і методи: 20 здорових добровольців (10 жінок, 10 чоловіків; вік 25-37 років) були включені в плацебо-контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе, кросверне дослідження. Випробовуваним давали гімекромон (800 мг перорально) і пробну їжу (білоптин Р, 40 г). Обсяг жовчного міхура і ширина жовчних проток визначалися за допомогою УЗД. Аналіз жовчних кислот із зразків сироватки проводився газовим методом Хроматографії.

Потім гімекромон вводили внутрішньовенно (IV) на другій стадії. Результати: стан жовчних проток покращився після стимулюючої їжі при введенні гімекромону р.о. або IV значно вище, ніж плацебо ($p < 0,01$). Відмінності в об'ємі жовчного міхура після стимулюючої їжі були виявлені при пероральному застосуванні шлунково-кишкового гімекромону, або внутрішньовенного введення гімекромона але не в порівнянні з плацебо. Некон'юговані та кон'юговані сироваткові жовчні кислоти збільшувалися у всіх групах після стимулюючих прийомів їжі, без суттєвих відмінностей між гімекромоном та плацебо.

Висновок: На відміну від попередніх повідомлень, не вдалося продемонструвати вплив гімекромону на моторику жовчного міхура. Відсутність впливу гімекромону після перорального або внутрішньовенного введення на жовчні кислоти сироватки разом з розширенням жовчних проток говорить про те, що гімекромон впливає на жовчовиділення незалежно від жовчних кислот.

Передумови і призначення. Гімекромон (4-метил-умбіліферон) використовується вже більше 20 років для лікування функціональних і обструктивних спазмів жовчовивідних шляхів. Однак спосіб його дії до сих пір в значній мірі невідомий. Ми досліджували вплив 4-метилумбіліферону перорально. та В.В. на моторику жовчного міхура та загальні жовчні протоки та вивчали потенційно непрямі ефекти через зміни метаболізму жовчних кислот.

Пацієнти і методи. Двадцять здорових добровольців у віці від 25 до 37 років, 10 чоловіків і 10 жінок були включені в плацебо-контрольоване, рандомізоване, кросверне, подвійне сліпе дослідження. Випробовуваних лікували 800 мг гімекромоном перорально; додатково дають стандартизоване харчування (Білоптин, 40 г). За допомогою УЗД визначали обсяг жовчного міхура і діаметр загальної жовчної протоки. Сполучені і несполучені жовчні кислоти були проаналізовані за допомогою газової хроматографії. Крім того, в третій відкритій фазі гімекромон вводили внутрішньовенно.

Результати. Діаметр загальної жовчної протоки був значно більшим після стандартного прийому їжі при пероральному прийомі гімекромону або внутрішньовенному введенні, ніж при застосуванні плацебо (кожне $p < 0,01$). Однак зміни об'єму жовчного міхура після стандартного прийому їжі не відрізнялися між плацебо і гімекромоном (перорально або в.в.). Некон'юговані і кон'юговані жовчні кислоти збільшувалися після стандартного прийому їжі у всіх трьох групах без істотних відмінностей між гімекромоном і плацебо.

Висновки: Гімекромон був пов'язаний зі значним розширенням загальної жовчної протоки. На відміну від попередніх повідомлень, вплив гімекромону на моторику жовчного міхура не спостерігався. Незмінені значення кислот жовчі в сироватці крові після введення гімекромону порівняно з плацебо разом з розширенням загальної жовчної протоки після введення гімекромону можуть вказувати на ефект, незалежний від жовчних кислот гімекромон на виділення жовчі.

Інститут

1 внутрішня палата, Євангельська лікарня Калк, Кельн

2 Гастроентерологічні практики, Леверкузен

3 Внутрішня палата, лікарня Святої Єлизавети, Кельн

4 Внутрішня медицина/кардіологічна практика, Кельн

Листування

Викладач д-р мед. Роберт М. Гофман · Медична клініка I

Окружная больница Gummersbach GmbH Wilhelm-Breckow-Allee 20 51643 Gummersbach

Тел.: 02261/171552 E-mail: Robert.Hoffmann@kkh-gummersbach.de

Подано: 15.03.2005 Прийнято: 22.07.2005

Бібліографія

DOI: 10.1055/s-2005-872606

Dtsch Med Wochenschr 2005;130:1938-1943 © Georg Thieme Verlag Штутгарт Нью-Йорк ISSN 0012-0472

Гімекромон (4-метил-умбіліферон), похідне кумарину, використовується вже більше 20 років для лікування функціональних порушень в системі жовчовивідних шляхів і для диференціації функціональних спазмів і органічного стенозу при рутинних рентгенологічних процедурах. Незважаючи на багаторічне використання в повсякденній практиці, механізми дії недостатньо вивчені. Гімекромон надає розслаблюючу дію, схоже з папаверином, на гладку мускулатуру дистального гепато-холедохального протоки і сфінктера Одді (1, 2, 5, 6). Це знижує базальний тиск в жовчному протоці і подовжує час відкриття сфінктера Одді після введення гімекромону (3, 16, 20). Відкриті, нерандомізовані клінічні дослідження показали, що застосування анальгетиків у пацієнтів після холецистектомії, обструкції жовчних проток може бути зменшено пероральним прийомом гімекромону.

Паралельно вимірювали знижений тиск жовчних проток за допомогою T-Drain (3, 12, 13). Одне плацебо-контрольоване, подвійне сліпе, перехресне дослідження за участю 20 добровольців показало, що гімекромон, введений внутрішньовенно через 20 хвилин після прийому стандартизованої їжі, швидко розширював жовчні протоки, звужені досліджуваною їжею (11). При пероральному застосуванні гімекромон негайно і повністю всмоктується з вираженим ефектом. Найвищі плазмові рівні гімекромону перорально вимірювалися через годину після введення і внутрішньовенного введення гімекромону через 10-30 хвилин після введення. Після глюкуронідації печінки гімекромон практично повністю виводиться нирками. Період напіввиведення становить близько 60 хвилин (7).

Метою цієї роботи було дослідити вплив перорального (з/о) та внутрішньовенного (IV) гімекромону (4-метил-умбіліферон) на моторику жовчного міхура та жовчних проток після прийому стандартизованого пробного обіду.

Крім того, слід перевірити, чи не грають зміни метаболізму жовчних кислот непряму роль у впливі на жовчний міхур і жовчні протоки.

Пацієнти і методи

У дослідженні взяли участь 20 здорових добровольців - 10 жінок і 10 чоловіків. Середній вік випробовуваних становив 29,5 року (від 25 до 37 років), середня маса тіла - 65,7 кг (від 50 до 88), середній зріст - 173 см (від 160 до 192). Дослідження являє собою плацебо-контрольоване, рандомізоване, кросверне, подвійне сліпе дослідження.

Критерії виключення з дослідження наведені в таблиці 1.

Таблиця 1 Критерії виключення участі в дослідженні

- Участь в іншому клінічному випробуванні або його самостійне проведення досліджуваній лікарський засіб.

За кілька тижнів до і під час початку цього дослідження

- Попередня участь в аналогічному дослідженні.

– Зловживання алкоголем та/або вживання наркотиків чи наркотиків стимулюючу дію.

– Прийом ліків протягом 7 днів до і під час дослідження, за винятком контрацептивів.

- Наявність каменів в жовчному міхурі або жовчних протоках.

– Антитіла проти ВІЛ, ВГС, ВГВ та виявлення антигену HBS.

– Клінічно значущі відхилення від нормальних значень на початку дослідження тестованих лабораторних показників.

- Відома підвищена чутливість до гімекромону.

– Вік <18 або >50 років.

- Падіння нижче нормальної ваги Брока більш ніж на 15%.

– Перевищення нормальної ваги Брока більш ніж на 15%.

Для учасників дослідження один з учасників дослідження в іншому випадку вибирав номери предметів з конвертів (No 1-10 для чоловічих предметів, No 11-20 для жіночих предметів). Кількість випробованого визначала порядок істинного і плацебо для кожного добровольця. Всі учасники були розкриті після завершення вимірювань. У таблиці 2 наведено план рандомізації.

Таблиця 2 План рандомізації на 1-й і 2-й період дослідження.

m = чоловік, *f* = жінка; *P* = плацебо, *V* = активний.

пробанд	1	2 м	3	4 м	5 м	6 м	7	8 м	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Підлога	м	год	м	східної	п	П	м	п	м	м	в	в	в	в	в	в	в	в	в	Вт
Період навчання	П		П	довготи	год	год	В	год	В	год	В	Р	В	Р	Р	В	Р	Р	В	VP
Період навчання	В		В				П		П	Р	Р	В	Р	В	В	Р	В	В	Р	

Протокол дослідження був розглянутий і затверджений Комітетом з етики медичного факультету Кельнського університету. Хід дослідження узагальнений на рис.1. Після 12-годинного періоду голодування і 4-годинного періоду відпочинку випробовувані отримували 800 мг гімекромона перорально або плацебо протягом часу 60 хвилин, протягом 3 хвилин стандартний прийом їжі (40 г білоптіна®: 20 г сухого яєчного порошку, 17,8 г сорбіту, 480 мг холестерину, розчинених у 200 мл

води). Обсяг жовчного міхура визначали ультразвуковим шляхом за формулою $V = 4 \times a \times d/6$ (a = площа описуваного ділянки, т. Е. Окружність жовчного міхура, d = найбільший поздовжній розріз жовчного міхура). Діаметр загальної печінкової протоки (ОПП) вимірювався безпосередньо проксимально до перетину власної печінкової артерії. Вимірювання були в часі - 60 хв 0 хв і потім кожні 10 хв через 120 хв, потім через 140, 160 і 180 хв. Проби крові для визначення кон'югованих і некон'югованих жовчних кислот брали в такі терміни: - 60 хв 0 хв, а потім кожні 20 хв до кінця 120 хв і через 150 принаймні в третій відкритій фазі гімекромон вводили внутрішньовенно через -10 хв. В іншому протокол дослідження залишився незмінним. Між трьома фазами Протокол дослідження (введення активного препарату, плацебо та внутрішньовенне введення активного препарату) полягав у фазі виведення препарату 7 днів. Жовчні кислоти були проаналізовані методом газової хроматографії (GC14A, Schimatzu, Japan) (15, 19). Капсули з гімекромомом та візуально ідентичні капсули плацебо люб'язно надані компанією Dolorgit GmbH & Co., KG з Санкт-Августина, Німеччина.

Рис.1 Графік роботи протягом 3 періодів дослідження.

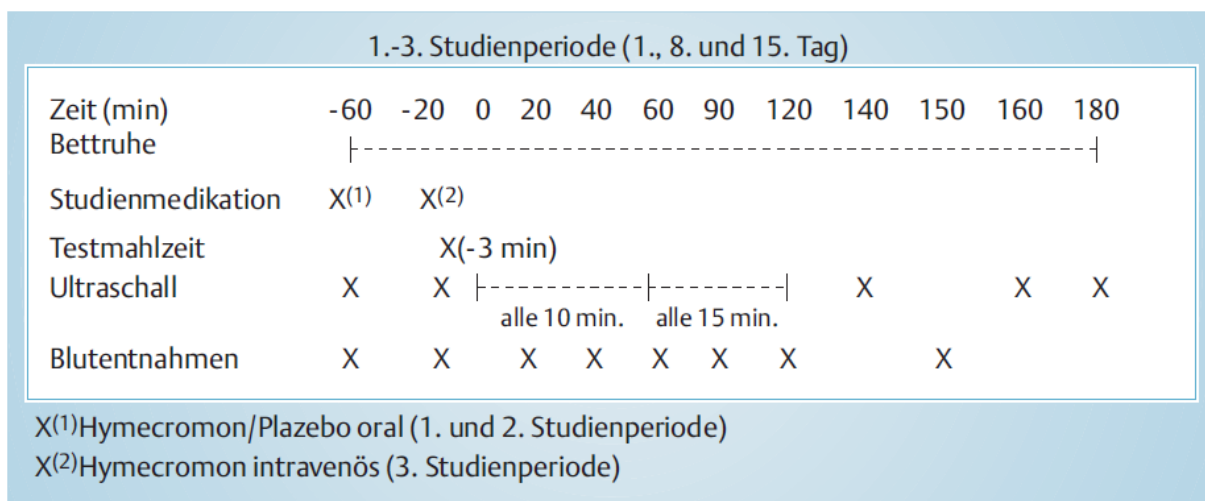
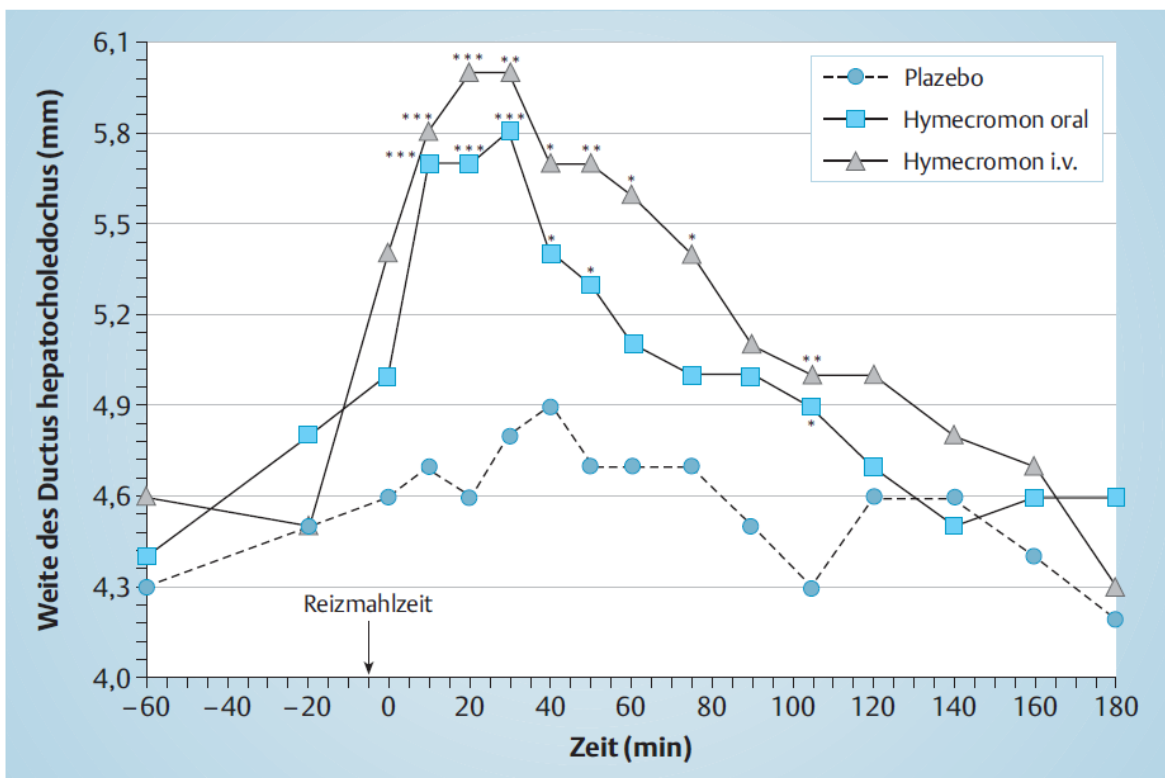


Рис.2 Ширина гепатохоледохальної протоки під гімекромомом перорально та внутрішньовенно порівняно з плацебо (середнє значення всіх суб'єктів). * $p < 0,05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$).**



Статистика. Спочатку результати перевіряли на нормальний розподіл за допомогою тесту Колгомова-Смирнова. Після цього результати для обсягу жовчного міхура і розміру DHC порівнювалися за допомогою парного t-критерію в якості параметричного параметра.

Аналізується процедура тестування. Для статистичного аналізу результатів визначення жовчних кислот в сироватці крові в якості непараметричного методу випробування використовувався тест «Парно-знакові ранги Вілкоксона», якщо нормальний розподіл не визначався. Рівень значущості був встановлений на рівні $\alpha = 0,05$; $P < 0,05$ фіксований. Оскільки коригування для багаторазового тестування не проводилося, враховуючи велику кількість статистичних тестів, необхідних для 3 періодів, 8 точок у часі та кілька змінних, одне р-значення може вказувати лише на тенденцію до різниці.

Результати: ширина жовчного протоки при використанні «Хеймекромона». Ширина жовчних проток після застосування гімекромону р.о. або IV визначалася відразу двома послідовними сонографічними вимірами і розраховувалася як середнє значення. Як показано на рис.2, значення ДГК після стандартного прийому їжі як і при п.о. використовується так само, як і в.в. при прийомі Гімекромона значно довший, ніж при застосуванні плацебо ($p < 0,001$ для часу вимірювання 10, 20 і 30 хвилин, $p < 0,05$ для часу вимірювання 40, 50 і 105 хвилин для перорального гімекромона; $p < 0,001$ для часу вимірювання 10 і 20 хвилин; $p < 0,01$ для точок часу 30, 50 і 105 хвилин для внутрішньовенного введення гімекромона). Максимальне розширення ДГК досягається через 20-30 хвилин після прийому досліджуваної їжі з введенням. Не було суттєвої різниці між пероральним та внутрішньовенним введенням гімекромону.

Рис. 3 об'єми жовчного міхура при пероральному та внутрішньовенному введенні препарату Гімекромон порівняно з плацебо (середні значення для всіх суб'єктів).

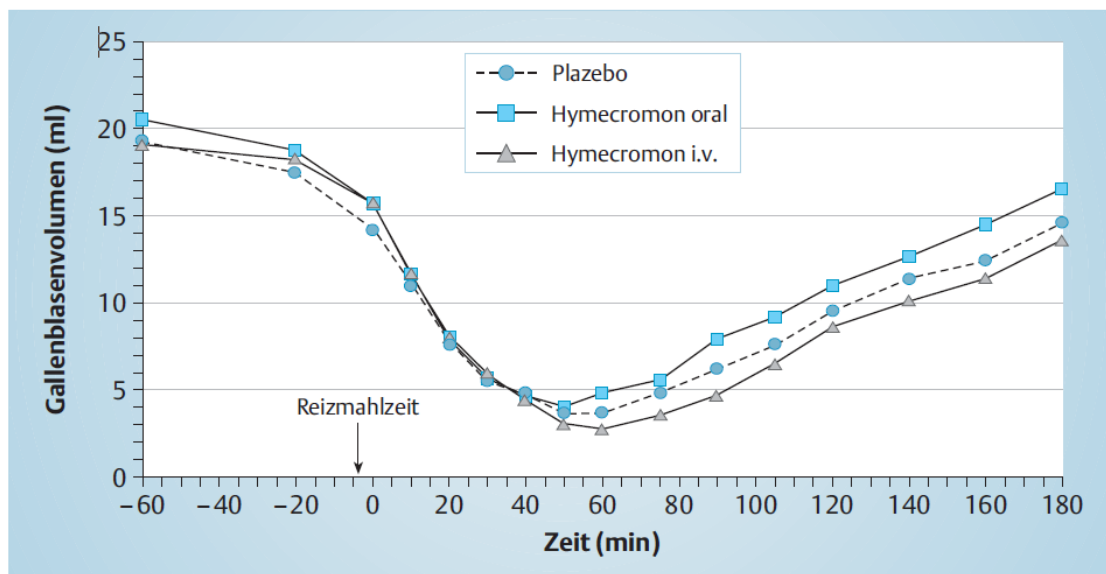
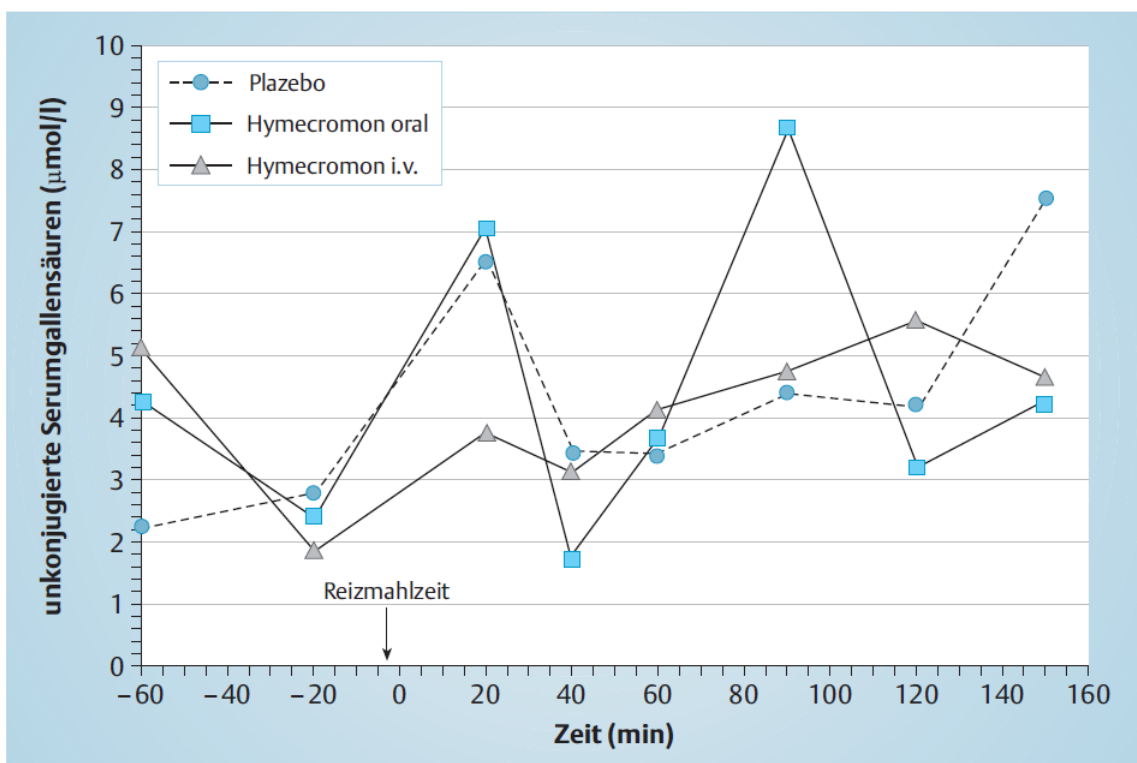


Рис. 4. Сироваткові концентрації некон'югованих жовчних кислот при пероральному та внутрішньовенному введенні Гімекромона порівняно з плацебо (середні значення для всіх суб'єктів).



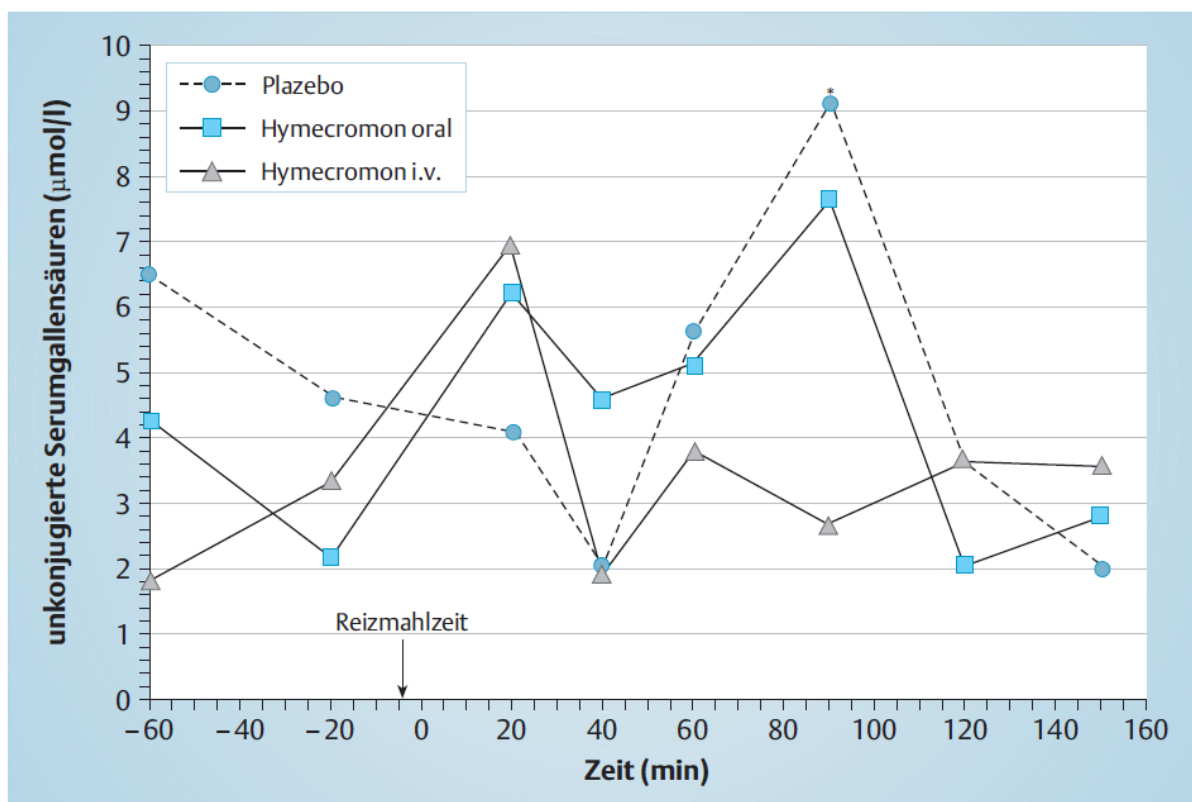
Обсяг жовчного міхура при прийомі гімекромона. Зміни об'єму жовчного міхура після стандартизованого прийому їжі були подібними у пацієнтів, які отримували гімекромон перорально або внутрішньовенне введення істотно не відрізняється від плацебо. Максимальне скорочення жовчного міхура досягалося через 50-60 хвилин після прийому досліджуваної їжі у всіх групах (рис. 3). Сироваткові жовчні кислоти під дією гімекромону як показано на малюнках 4 і 5, після стандартного прийому їжі спостерігалось підвищення концентрацій в сироватці крові як кон'югованих, так і некон'югованих жовчних кислот при пероральному застосуванні гімекромону або при в.в. застосуванні гімекромону або IV дав значні відмінності від плацебо. У таблиці 3 наведені середні значення для всіх випробовуваних некон'юговані та кон'юговані жовчні кислоти з пероральним або внутрішньовенним гімекромоном порівняно з плацебо комбінованими.

Побічні ефекти гімекромону. Алергічні симптоми у вигляді пухирів на нижніх кінцівках і обличчі виникли через 20 хвилин після перорального прийому гімекромону в одного суб'єкта, бронхоспазм. Раніше було відомо, що у суб'єкта була алергія на пилок трави і тальк, як згодом було встановлено. Оболонка капсул гімекромон містить тальк. Симптоми швидко зникли при внутрішньовенному введенні стероїдів. Повідомлялося про інші побічні реакції досліджуваного препарату: легкий транзиторний головний біль, легке запаморочення, печіння в місці ін'єкції після внутрішньовенного введення та нудота з одноразовою блювотою.

Обговорення

Гімекромон призвів до значного розширення загальної печінкової протоки після стимулюючого харчування, як перорально, так і внутрішньовенно, порівняно з плацебо. На відміну від попередніх повідомлень, вплив на моторику жовчного міхура не був продемонстрований. Відсутність ефекту гімекромону після перорального або внутрішньовенного введення на жовчні кислоти сироватки разом з розширенням ДГК свідчить про те, що гімекромон впливає на секрецію жовчі незалежно від жовчних кислот. Білоптин складається з 40 г, 20 г сухого яєчного порошку, 480 мг холестерину і 17,8 г сорбіту. Стимулююче харчування існує вже майже 20 років. В інших сонографічних дослідженнях кінетики сечового міхура і жовчовивідних шляхів застосовують холецистокінін.[®] Хоча це забезпечує високий рівень стандартизації, воно менш фізіологічне.

Рис. 5 Сироваткові концентрації кон'югованих жовчних кислот при пероральному та внутрішньовенному введенні гімекромона порівняно з плацебо (середні значення для всіх суб'єктів).



Таблиця 3. Середні значення некон'югованих та кон'югованих сироваткових жовчних кислот за індивідуальними значеннями AUC всіх суб'єктів у мкмоль/л х хв.

	AUC $x \pm SA$	Signifikanz vs. Placebo
Unkonjugierte Gallensäuren		
Placebo	881,9 $\pm$ 450,8	
Hymecromon oral	941,5 $\pm$ 471,3	p = 0,83
Hymecromon i.v.	838,1 $\pm$ 393,6	p = 0,79
Konjugierte Gallensäuren		
Placebo	1031,7 $\pm$ 489,2	
Hymecromon oral	913,0 $\pm$ 517,3	
Hymecromon i.v.	750,8 $\pm$ 474,7	p = 0,66
		p = 0,72
AUC = area under curve; Fläche unter der Kurve		
SA = Standardabweichung		

Більш ранні дослідження кінетики жовчних проток і жовчного міхура під дією шлунково-кишкового гімекромона використовували інші порівнянні стимулятори прийому їжі (Білібик®) (9, 11). При дозах 800 мг перорального гімекромону і 400 мг внутрішньовенного гімекромона, обраних в дослідженнях, можна досягти приблизно однакових рівнів у плазмі крові (7). Це також пояснює, чому проведені дослідження не виявили будь-яких відмінностей для гімекромону після перорального і внутрішньовенного введення. Підвищення амплітуди ДГК, спричинене гімекромонам, починалося через 10-30 хвилин після прийому їжі стимулятора і значно відрізнялося від плацебо від 10 до 105 хвилин. Відмінностей в обсязі жовчного міхура виявлено не було. Це контрастує з більш ранніми дослідженнями, в яких гімекромон не тільки збільшив діаметр жовчних проток, але і збільшив об'єм жовчного міхура через 60 хвилин після введення гімекромону (17). У більш ранніх дослідженнях без введення гімекромону значне зменшення розмірів жовчних проток визначалося сонографічно через 20 хвилин після прийому їжі (8). У наших дослідженнях істотних змін діаметра жовчних проток при прийомі плацебо виявлено не було. Зміни кінетики жовчних проток, виявлені в цих дослідженнях, підтверджуються рандомізованим, кросоверним, подвійним сліпим дослідженням за участю 20 здорових добровольців, які отримували 400 мг гімекромону внутрішньовенно через 20 хвилин після пробного прийому їжі (11). Можна обговорювати різні механізми дії виявленого збільшення діаметра жовчних проток з одночасним скороченням жовчного міхура: наприклад, пасивне збільшення обсягу ДГПЗ може відбуватися зі зменшенням обсягу скорочується жовчного міхура і постійним тонусом сфінктера Одді. Однак ця відносна обструкція відтоку також повинна виникати при застосуванні плацебо. Значне розширення жовчних проток гімекромонам цим пояснити неможливо. З іншого боку, розширення міхура може бути викликано прямим і активним розширенням стінки жовчних проток. Існування м'язового тонусу, що регулюється в середніх частинах міхура, суперечливо обговорюється (10). В кінцевому підсумку активне скорочення сфінктера Одді може привести до накопичення жовчі, що виробляється в постійній кількості, і таким чином до пасивного збільшення об'єму, або посилене вироблення жовчі може призвести до збільшення потоку при постійному тонусі сфінктера. з подальшим пасивним розширенням жовчних проток. Підвищення тонусу сфінктера Одді малоімовірно згідно з наявними в даний час дослідженнями впливу гімекромона на сфінктер; Навпаки, дослідження, проведені на

сьогоднішній день, виявили зниження базального тонусу і збільшення часу відкриття сфінктера (3, 16, 20).

З мас-спектрометричних досліджень C13-мічених жовчних кислот з сироватки і жовчі у здорових добровольців можна зробити висновок, що кінетика і пропорційні значення жовчних кислот в сироватці крові і жовчних кислот в жовчі істотно не відрізняються (4). Тому вимірювання сироваткових жовчних кислот здається достатнім. Оскільки обсяги жовчного міхура в нашому дослідженні істотно не відрізнялися в межах груп, слід припустити, що збільшення діаметра жовчних проток, яке спостерігалось при застосуванні гімекромона, було результатом збільшення споживання жовчі. Оскільки вміст жовчі в сироватці крові істотно не відрізнявся в трьох групах, слід припускати стимуляцію гімекромомом незалежна від жовчних кислот фракція жовчовиділення. Ці результати узгоджуються з попередньою роботою на щурах та ізольованою перфузованою печінкою щурів (18). У цій моделі 4-метилумбіліферон, подібний до 2,4,6-тригідроксипропіофенон (THPP) і 3-(2'-4'-5'-триетоксибензоїл) пропіонової кислоти, також збільшував утворення трубчастої жовчі, стимулюючи вироблення жовчних кислот. незалежна фракція (тобто виведення натрію). При порівнянні таурохолату Натрій і 4-метил-умбіліферон на моделі щурів збільшення секреції жовчних кислот було виявлено тільки при внутрішньовенному введенні таурохолату натрію, але не для 4-метил-умбіліферона. У цьому першому подвійному сліпому, плацебо-контрольованому, рандомізованому дослідженні механізму дії гімекромону на відміну від попередніх досліджень з простою конструкцією, вплив було виявлено на моторику жовчних проток, але не жовчний міхур. Гімеромон, здається, не впливає на секрецію жовчних кислот. На практиці часто використовують гімекромон, припускаючи, що він впливає на моторику жовчного міхура. Отримані тут результати суперечать цій ідеї. Показання повинні обмежуватися впливом на моторику жовчних проток. У цьому дослідженні не можна робити ніяких тверджень про можливий вплив гімекромону на сфінктер Одді, що важливо для практики.

Наслідки для клініки та практики

- Гімекромон впливає на моторику жовчних проток, а не жовчного міхура.
- Секреція жовчних кислот залишається незмінною при застосуванні гімекромону.

Заява автора: Автори заявляють, що вони не мають фінансового зв'язку з будь-якою компанією, продукт якої займає чільне місце в цій статті (або з будь-якою компанією, яка продає конкуруючий продукт).

Література

- 1 Bonfils S, Madesclaire G. Застосування електроманометрії в холецистектомії чоловік для вивчення жовчогінних і спазмолітичних біліарних речовин. *Терапія* 1967; 22: 521–533
- 2 Bruch HP, Schmidt E, Camerer K, Trenkel K. Подвижность и фармакологическое влияния внепеченочных желчных протоков. *Мюнхен Мед Wschr* 1983; 125: 503–505
- 3 Drase K., Hirche H. Фармакологічна дія сфінктера Одді - моторика. *Advance Med* 1980; 98: 1529–1534
- 4 Еверсон GT. Стаціонарна кінетика жовчних кислот сироватки у здорових суб'єктів: одно- та двоізотопні методи з використанням стабільних ізотопів та мас-спектрометрії. *Ліпідний рез.* 1987; 28: 238–427
- 5 Фонтен L, Grand M, Molho D, Boschetti E. Спазмолітична активність метил-4-умбелліферону. *Терапія* 1968; 23: 63–74
- 6 Фонтен L, Grand M, Molho D, Chabert J, Boschetti E. Загальна фармакологія желчегонной и спазмолитической активности 4-метилумбеллиферона. *Терапия* 1968; 23: 51–62

- 7 Garrett ER, Venitz J, Eberst K, Cerda J. Фармакокінетика і біодоступність гімекромона у добровольців. Утилізація наркотиків *Biopharm* 1993; 14: 13–39
- 8 Heistermann P, Buchholz J, Strosche H, Herweg A. Змінення печеночно-холедохового протока після прийому желудочних стимуляторів. *Surg Endosc* 1989; 3: 134–136
- 9 Heistermann P, Buchholz J, Strosche H, Buchholz J, Strosche H, Herweg A. Изменения гепатохоледохового протока після желудочного стимулятора. *Surg Endosc* 1989; 3: 134–136
- 10 Хеннінг Р., Штайнер Д., Лірс В., Вайнланд Г., Маттаес П. Біоконструкція позапечінкових жовчних проток людини. Закон про привітання 1988 року; 23: 74–78
- 11 Кравзак Г.В., Гейстерман Г.П., Андріївський К., Гольбах Г. Кінетика постпрандіальних жовчних проток під впливом 4-метилумбелліферону (хімекромона). *Int J Pharmacol Ther* 1995; 33: 569–572
- 12 McFarland RJ, Corbett K.R.R., Taylor P., Nash AG Релаксуючу дію гімекромону і лідокаїну на індукований спазм сфінктера жовчних проток. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 766–768
- 13 Mühling J. Нимесромон в послеоперационной терапи после холедохотомии. Мюнхен *Med Wschr* 1983; 125: 345–347
- 14 Рюль Р. Про анатомічні основи кінетики жовчних проток. *Bruns Beitr Clean Cheer* 1951; 181: 101
- 15 Сетчелл К.Д., Мацуї А. Аналіз сироваткової жовчі. Закон про чистий чим 1983 року; 127: 1–17
- 16 Стариц М. Фармакологія сфінктера Oddi. Ендоскопія 1988; 20: 171–174
- 17 Strohm WD, Poschmann G. Розширення жовчного міхура і гепато-холедохальної протоки після перорального прийому гімекромону. Сонографічне подвійне сліпе дослідження. Ультразвукова діагностика 83, Drei-L ä nder-Treffen Erlangen. 7. Спільне засідання німецькомовних товариств ультразвукової діагностики. Thieme, Штутгарт, ред. Лутц Х., Райхель Л. 1984
- 18 Танаяма С., Канаї Ю. Дослідження підвищеного жовчоутворення, викликаного поліоксибензолами у щурів. *Jpn J Pharmacol* 1977; 27: 71–78
- 19 Тангерманн А., ван Шайк А., ван дер Хук Е.В. Аналіз кон'югованих і некон'югованих жовчних кислот в сироватці крові і пісної рідини здорових людей. Закон про чистоту 1986 року; 159: 123–132
- 20 Walter P, Seidel W. Дослідження впливу 4-метилумбелліферону (Німекромон) у пацієнтів після операції на жовчовивідних шляхах. *Хірург* 1979; 50: 436–440