

Досвід застосування гімекромону в реальній клінічній практиці:

Результати перспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження в Республіці Казахстан

А.В. Нерсесов1, Д.А. Кайбуллаєва1, В.С. Рахметова2, І.А. Лозинська, 3,

А.К. Курмангалієва4, В.С. Аюпова5, А.Б. Оразбаєва6, А.К. Канабаєва7, Ю.О. Шульпекова8,

1 НАК «Казахський національний медичний університет» імені С.Д. Асфендіяров, Алмати, Республіка Казахстан

2 НАК «Астанинський медичний університет», м. Нур-Султан, Республіка Казахстан

3 обласна клінічна лікарня, м. Караганда, Департамент охорони здоров'я Карагандинської області, Республіка Казахстан

4 обласна клінічна лікарня, м. Шимкент, Республіка Казахстан

5 Міська поліклініка No 5, Алмати, Республіка Казахстан

6 ICLINIC Medical Center, Нур-Султан, Республіка Казахстан

7 Медичний центр ТОВ «Бета-версія и К", Алмати Республіка Казахстан

Мета. Це багатоцентрове проспективне неінтервенційне спостережне дослідження було проведено з метою отримання додаткових даних про ефективність та безпеку застосування препарату гімекромон у повсякденному житті. Завдання дослідження включали клінічну характеристику пацієнтів, оцінку впливу гімекромону в лікуванні болю в жовчовивідних шляхах і зміни швидкості спорожнення жовчного міхура, оцінку прихильності до терапії та задоволеність ефектом від лікування.

Матеріали і методи. Дослідження проводилося з липня 2020 року по квітень 2021 року. На базі 60 науково-дослідних центрів в 4 містах Республіки Казахстан. У дослідження були включені пацієнти з наявністю показань до призначення гімекромону відповідно до інструкції по застосуванню. Було забезпечено 2 візити пацієнтів та проміжний контакт по телефону. Для характеристики болю в жовчовивідних шляхах використовувалася візуальна аналогова шкала (VAS) та опитувальник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); Тяжкість супутніх симптомів, характер стільця і якість життя також аналізувалися за допомогою опитувальника Short Form Survey-12 (SF-12). В якості первинного критерію ефективності була прийнята частка випадків зниження вираженості симптомів • 50 %; вторинним критерієм ефективності є частка випадків підвищення оцінки якості життя за SF-12-10 балів. Прихильність до лікування оцінюється за кількістю днів прийому гімекромону. Лікування оцінюється в 5 градаціях від «повністю задоволений» до «повністю незадоволений».

Результати. У дослідженні взяли участь 877 пацієнтів, 68,2% жінок і 31,8 % чоловіків; Середній вік становив $46,0 \pm 14,9$ року. Діагноз первинного функціонального порушення жовчовивідних шляхів встановлено у 65,3 % хворих, хронічного безкам'яного холециститу – 51,4%, неускладненого жовчнокам'яної хвороби (ЖХБ) – 8,9 %, біліарного сладжу – 38,4 %, функціональні розлади сфінктера Одді - у 5,3 % хворих. Доза гімекромону призначалася на розсуд лікаря. У групі А пацієнти отримували 600 мг (n = 89), в групі В - 1200 мг гімекромону на добу (n = 788). У групі В було зареєстровано більше випадків повідомлення про вплив болю на повсякденну активність. В обох групах під час лікування середні значення VAS знижувалися до 1 бала, первинний критерій ефективності терапії був досягнутий в групі А в 77,3 %, в групі В — у

79,8 % ($p < 0,05$). В обох групах спостерігалось зниження частки випадків запорів і діареї ($p < 0,001$), збільшення середніх показників фізичного і психічного функціонування ($p < 0,001$), хоча вторинного критерію ефективності не встановлено (зміна SF - 12-10 балів). За даними УЗД частота виявлення біліарного сладжу знизилася, відзначено збільшення ступеня спорожнення жовчного міхура ($p < 0,001$). 77,4 % пацієнтів у загальній групі повідомили про прийом препарату протягом 21 дня. Кількість пацієнтів, повністю задоволених лікуванням, була вищою в групі В ($p = 0,027$).

Висновки. Встановлено, вплив жовчного болю на повсякденну активність, часте поєднання жовчовивідних болів з іншими симптомами порушення моторики травного тракту. Показано досить високу ефективність лікування гімекромомом жовчного болю, корекція диспепсичних розладів і порушень стільця, більш висока задоволеність лікуванням при призначенні в дозах 1200 Мг на добу, особливо в разі болю виражений вплив болю на повсякденну активність.

Ключові слова: функціональні порушення жовчовивідних шляхів, хронічний безкам'яний Холецистит, біль у жовчовивідних шляхах, гімекромон

Для цитування: Нерсесов А.В., Кайбуллаєва Д.А., Рахметова В.С., Лозинська І.А., Курмангалієва А.К., Аюпова В.С., Оразбаєва А.Б., Канабаєва А.К., Шульпекова Ю.О. Досвід застосування гімекромону в реальній клінічній практиці: результати проспективного багатоцентрового обсерваційного дослідження в Республіці Казахстан.

Введення

Захворювання жовчовивідних шляхів є однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до гастроентеролога або терапевта. Частота первинних функціональних порушень жовчного міхура і сфінктера Одді становить близько 5-10%. Завдяки розробці Римських критеріїв діагностики функціональних жовчовивідних порушень [1] погляд на цю проблему стає більш уніфікованим. Однак в реальній практиці все ще поширені застарілі підходи до діагностики та лікування (наприклад, «хронічний безкам'яний холецистит»), що ускладнює його порівняння даних про поширеність та ефективність лікування дисфункцій жовчовивідних шляхів. За сучасними уявленнями, в основі виникнення больових нападів при функціональних жовчовивідних порушеннях лежить порушення відтоку жовчі через відсутність нормального розширення сфінктера жовчного міхура протока і сфінктер Одді і порушення спорожнення жовчного міхура. Такі зміни пояснюються порушенням чутливості до дії холецистокініну і місцевих рефлексів, розвитком мінімального запалення [2]. Біль може супроводжуватися нудотою і блювотою, але не є класичною жовчною колькою, характерною для жовчнокам'яної. Функціональні жовчовивідні розлади можуть поєднуватися з порушенням моторики інших органів травлення, що пояснює наявність диспепсичних явищ і дисфункції кишечника в таких пацієнтів [3, 4].

Частота виявлення НСД у населення Євразії становить близько 10%. Хоча в переважній більшості випадків ЖХБ характеризується неускладненим перебігом (протікає без наявності механічної непрохідності жовчовивідних шляхів, коліки і гострого холециститу), при цьому захворювання часто має диспепсичні явища, які можна пояснити порушенням моторики шлунково-кишкового тракту і адекватного жовчовиділення при травленні. У пацієнтів з неускладненим ЖХБ, здуттям живота і відчуттям розпирання в епігастральній ділянці після їжі, нудотою при вживанні жирної їжі, проявами дуоденогастрального і Можливий гастроєзофагеальний рефлюкс, підвищене газоутворення, порушення стільця [5].

Біліарний сладж розглядається деякими дослідниками як початкова стадія ЖХБ, але в більшості випадків, швидше за все, це окремий синдром - у зв'язку з без прогресування в 40% і оборотності в 40% випадків. Біліарний сладж пов'язаний з порушенням спорожнення жовчного міхура в умовах високої літогенності жовчі і гіперпродукції муцину. Біліарні болі в мулі можуть бути

викликані порушенням відтоку жовчі через непрохідність жовчних кристалів або порушення розслаблення сфінктера [6].

Функціональний розлад сфінктера Одді пов'язано в основному з перенесеною раніше холецистектомією, порушенням везико-сфінктерних рефлексів, збільшенням об'ємного навантаження на холедох, проходженням кристалів жовчі. Це захворювання реєструється приблизно у 1,5% пацієнтів з видаленим жовчним міхуром, значно частіше у жінок [1, 7].

Оскільки в основі больових нападів при описуваних захворюваннях жовчовивідних шляхів, як правило, лежить спазм сфінктерів («функціональна непрохідність») або проходження жовчних кристалів (елементів механічної непрохідності), то для їх лікування широко використовуються спазмолітики різних класів, іноді в поєднанні з препаратами урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Для зниження ризику системної дії і небажаних ефектів перевагу слід віддавати спазмолітикам, найбільш вибірковими на жовчовивідні шляхи.

Спазмолітиком з високою вибірковістю дії на жовчовивідні шляхи є гімекромон - синтетичне похідне умбелліферону, що міститься в багатьох лікарських рослинах. При попаданні в організм гімекромон всмоктується в початкових відділах тонкого кишечника, потрапляє ворітної веною в печінку, де захоплюється носієм органічних аніонів 2 (органічні аніони, що транспортують білок 2, ОАТФ 2) на базолатеральній мембрані гепатоцитів. У клітині гімекромон зв'язується з глюкуроновою кислотою, а потім експортується в жовч за участю білка, пов'язаного з множинною лікарською резистентністю 2 (MRP2), в поєднанні з секрецією натрію, калію, дифузією води [8]. Надходячи з жовчю в початкові відділи тонкого кишечника, гімекромон включається в кишково-печінковий кровотік (при першому проходженні через печінку не надходить в системний кровотік. більше 3% діючої речовини). Висока вибірковість дії на жовчовивідні шляхи пояснюється саме цією особливістю фармакокінетики.

Основна дія гімекромону - спазмолітична. У клітинних експериментах було показано, що дія гімекромону реалізується в присутності NO-синтази, тобто, напевно, за рахунок збільшення вмісту цГМФ в клітинах гладкої мускулатури [9, 10]. Є дані про блокуючу дію похідних кумарину, до складу яких входить гімекромон за хімічною будовою, на кальцієві канали, пов'язані з ацетилхоліновим рецептором [11]. Препарат не взаємодіє безпосередньо з ацетилхоліновими рецепторами [9].

Ефект гімекромону вивчався в клінічних і експериментальних дослідженнях, в тому числі при функціональних біліарних розладах і у тих, хто переніс холецистектомію [12–15]. Виходячи з результатів цих досліджень, можна зробити висновок, що препарат покращує відтік жовчі через сфінктер Одді і ефективно знімає жовчовчні болі функціонального характеру (незапального і непухлинні). Гімекромон не підсилює скоротливу функцію жовчного міхура, що робить його безпечним для ЖХБ [16]. Для зниження літогенності жовчі і медикаментозного літолізу препарат можна поєднувати з урсодезоксихолевою кислотою. Показаний виражений ефект такого поєднання при лікуванні біліарного сладжу [17]. Перехресне плацебо-контрольоване дослідження показало вплив гімекромону на купірування диспепсичних розладів, які часто супроводжують захворювання жовчовивідних шляхів [18].

Метою даного дослідження було вивчення досвіду застосування гімекромону (виробник АТ «Адамед Фарма», Польща, РК-LS-5 No 012938 від 26.10.2018) у практикуючих лікарів Республіки Казахстан з метою уточнення даних про ефективність і безпеку препарату.

Завдання дослідження включали оцінку спазмолітичного ефекту гімекромону при зниженні болю в жовчовивідних шляхах у клінічно неоднорідних групах пацієнтів, оцінити прихильність пацієнта до терапії та задоволення ефектом від лікування через 21 день від початку терапії.

Матеріали і методи

Дослідження структуроване як багатоцентрове проспективне, неінтервенційне, спостережне і проводилося в період з липня 2020 року по квітень 2021 року на базі 60 дослідницьких центрів у 4 великі міста Республіки Казахстан: Нур-Султан, Алмати, Караганда, Шимкент. Протокол складено відповідно до наказів Міністерства охорони здоров'я Республіки Казахстан

Но 142 від 02 квітня 2018 року «Про затвердження Правил проведення доклінічних (доклінічних) досліджень, клінічних випробувань, клінічних та лабораторних досліджень медичних виробів для діагностики *in vitro*, та також вимоги до доклінічних та клінічних баз», Но К Р ДСМ-310/2020 від 21 грудня 2020 року «Про затвердження правил проведення медико-біологічних дослідження та вимоги до дослідницьких центрів», Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації. Дослідження схвалено Центральною комісією з біоетики при Міністерстві охорони здоров'я Республіки Казахстан (витяг з Протоколу No 8 від 29 червня 2020 року), місцевими етичними комісіями медичних організацій, які приймали участь у цьому клінічному випробуванні. Список дослідників (терапевтів, гастроентерологів) був сформований випадковим чином.

У дослідження були включені пацієнти обох статей у віці від 18 до 65 років, які мали показання до призначення препарату гімекромон відповідно до інструкції по призначенню змін: первинне функціональне порушення жовчного міхура або сфінктера Одді, вторинна дисфункція жовчовивідних шляхів на тлі неврегульованого ЖКХ, біліарний сладж, хронічний безкам'яний холецистит, функціональний розлад сфінктера Одді після холецистектомії (в деяких випадках воно було сформульовано як «постхолецистектомічний синдром»).

У дослідження не включалися пацієнти з наявністю протипоказань, зазначених в інструкції по медичному застосуванню гімекромона (підвищена чутливість до препарату, непрохідність жовчовивідних шляхів; Ниркова / печінкова недостатність, запальні захворювання кишечника, виразкова хвороба, гемофілія), які страждають холангітом, декомпенсованим цукровим діабетом, вагітними або годуючими жінками, також пацієнти які зловживають алкоголем і психотропними речовинами, при загостренні психічних захворювань і будь-яких хронічних захворювань, що вимагають термінових заходів; наявність захворювань або відхилень за даними лабораторного та інструментального обстеження, які, на думку лікаря, могли вплинути на безпеку лікування або дотримання пацієнтом прийому Білодді або вимагають призначення препаратів, заборонених при дослідженні; а також пацієнти, які брали участь в інших клінічних випробуваннях протягом 3 місяців до включення в дане дослідження.

Заборонена під час дослідження терапія включала морфін та інші опіоїдні анальгетики, прокінетики, спазмолітики інших класів (включаючи нітрати, блокатори кальцієвих каналів, міотропні спазмолітики, холінергічні засоби) антикоагулянти непрямої дії. Інші препарати, включаючи UDCA та антисекреторні засоби, називалися дозволеною терапією.

Дослідження включало фазу відбору, що збігається з візитом 1, наступний візит 2 і проміжний телефонний контакт з пацієнтом (рис. 1). Для оцінки вираженості болю в жовчовивідних шляхах використовувалася оцінка в 10 балів візуально-аналогова шкала (VAS), в якій 0 балів відповідає повній відсутності больових відчуттів, 10 балів - максимальна інтенсивність болю; Пацієнт повинен вказати на інтенсивність нападів болю в правому підребер'ї на 1 хвилину. Вплив болю на повсякденну активність оцінювали за допомогою опитувальника RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data), в якому ≤ 5 балів відповідають відсутності помітного ефекту больові відчуття на щоденну активність, 6-10 балів свідчать про незначне обмеження активності, 11-20 балів - про помірне обмеження активності, ≥ 21 бал - про виражене обмеження активності. Крім того, вираженість супутніх симптомів (печія, гіркота в роті, нудота, здуття живота, біль у житті)

аналізувалася за п'ятибальною шкалою Лайкерта, якість життя згідно з анкетною SF-12 (Short Form Survey-12), консистенція калу за Брістольською шкалою форм стільця.

В якості первинного критерію ефективності була прийнята частка пацієнтів, які досягли зниження вираженості болю та інших симптомів $\geq 50\%$ від початкового рівня, а також поліпшення ультразвукових показників, що характеризують стан жовчовивідних шляхів. Вторинний критерій ефективності включав оцінку частки пацієнтів з клінічно значущим (≥ 10 балів) покращенням якості життя за шкалою SF-12.

Прихильність до лікування оцінювалася на основі опитування пацієнта (за кількістю днів прийому гімекромону). В якості критерію високої прихильності до лікування приймається: $\geq 90\%$ від 21-денної тривалості терапії. Задоволеність пацієнта лікуванням оцінювалася в 5 градаціях: «повністю задоволений (а)», «скоріше задоволений (а)», «відсутність як задоволення, так і незадоволеності», «скоріше незадоволений (а)», «не повністю задоволений (а)».

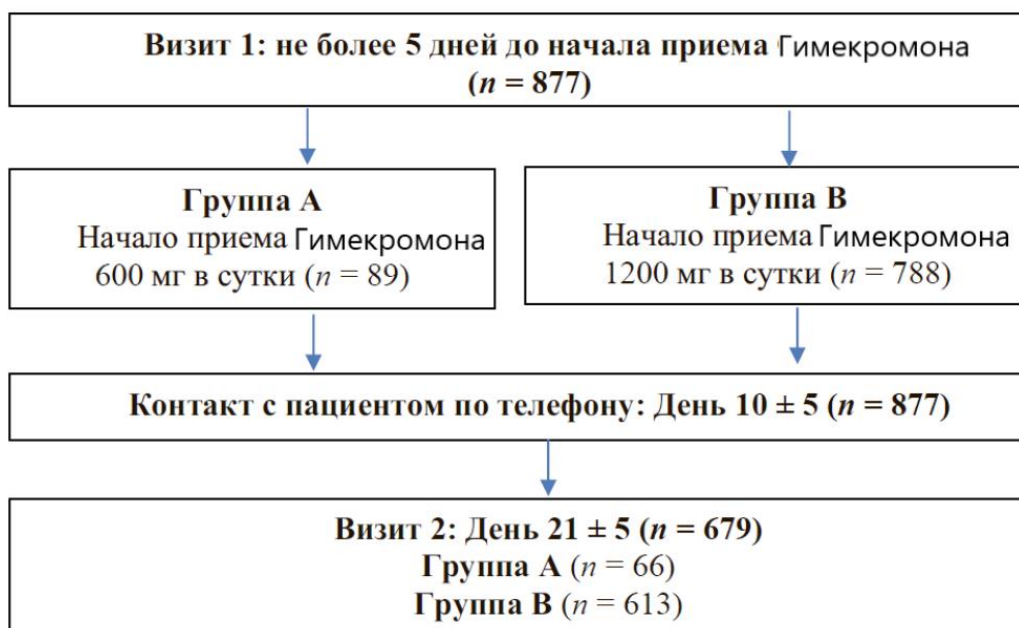
При відвідуванні 1 лікарем-дослідником приймається рішення про включення в дослідження (відбір пацієнтів) на підставі наявних клінічних даних і показань до призначення гімекромона - первинної функціонального біліарного порушення або порушення функцій жовчовивідних шляхів в рамках неускладненої ЖХБ. При діагностиці первинних функціональних біліарних порушень лікарі спиралися на діагностичні критерії, представлені в IV Римському консенсусі [1]. Пацієнтів оцінювали за такими факторами, як статус куріння, наявність психоемоційних розладів; У жінок фіксувався циклічність менструального циклу / клімакс, застосування контрацептивів, замісна гормональна терапія. Також на Vision 1 були зафіксовані демографічні характеристики, основні фізіологічні показники (вага, зріст, ІМТ, температура тіла). Для оцінки болю в жовчовивідних шляхах були використані об'єктивні інструменти: 10-бальний VAS, а також вплив болю на повсякденну активність відповідно до анкети RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data). Також використовувався опитувальник SF-12 (Short Form Survey-12). Вираженість супутніх симптомів (печія, гіркота в роті, нудота, здуття живота, болі в животі) оцінювалася за семибальною шкалою Лайкерта, консистенція калу - за брістольською шкалою. Записувалася супутня терапія і результати попередніх лабораторних досліджень: загальний і біохімічний аналіз крові з оцінкою активності АСТ, АЛТ, лужної фосфатази, рівня білірубину, глюкози, ліпідні фракції. Для об'єктивації результату терапії при відсутності каменів в жовчному міхурі використовувалося ультразвукове дослідження з жовчою пробой: оцінка ступеня спорожнення жовчного міхура через 10, 15, 30 хвилин.

Пацієнту було призначено лікування препаратом гімекромон в дозі по 200 або 400 мг 3 рази на день за півгодини до їди (600 або 1200 мг на добу) протягом 21 дня (відповідно до місцевої інструкції для медичного застосування препарату). Питання про дозування гімекромона вирішувалося на розсуд лікаря-дослідника, в основному виходячи з вираженості болю і ступеня її впливу на повсякденну діяльність.

Проміжний контакт з пацієнтом по телефону стався на 10 ± 5 день від початку лікуванням гімекромонем. Одночасно були зафіксовані факти продовження або відміни препарату та можливі побічні реакції (ПЯ). При відвідуванні 2 («закінчення терапії» - 21 ± 5 день) лікування препаратом гімекромон було припинено. При цьому візиті були зафіксовані саме ті випадки, при яких тривалість терапії становила 21 день. Було проведено фізикальне обстеження пацієнта, оцінено скарги, вираженість біль у жовчовивідних шляхах за ВАС, супутні симптоми, консистенцію калу, супутню терапію, можливі АЕ та заповнено анкету SF-12. Прихильність пацієнта до лікування оцінювалася за результатами опитування пацієнта (за кількістю днів прийому гімекромону), а також задоволеність пацієнта лікуванням. У пацієнтів, які завершили прийом гімекромону за рекомендованою схемою (21 ± 5 днів), була проведена повторна ультразвукова оцінка функціонального стану жовчного міхура і жовчовивідних проток з жовчою пробой.

Статистична обробка. Для порівняння результатів у двох групах для неперервних змінних використовувався t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок; Тест хі-квадрат використовувався для вивчення статистичної залежності між режимом лікування і статусом куріння; для вивчення статистичної залежності між режимом лікування і всіма номінальними змінними, проведений частотний аналіз порівняння часток (відсотків) за допомогою точного тесту Фішера. Обробка даних і все інше статистичні розрахунки для цього протоколу проводилися з використанням статистичного пакету SAS-9.4

Всього для участі в дослідженні було відібрано 877 пацієнтів (рис. 1). Виходячи з призначеної дози гімекромону, всі пацієнти були розділені на дві групи: група А - отримувала 600 мг гімекромону на добу ($n = 89$) і група В - отримувала 1200 мг гімекромону на добу ($n = 788$). Результати лікування та спостереження за цими пацієнтами використовувалися для аналізу ефективності, безпеки та прихильності до терапії.



Результати дослідження

Демографічна та клінічна характеристика досліджуваних груп. У дослідження було включено 877 пацієнтів, з них 598 (68,2 %) жінок і 279 (31,8%) чоловіків, середній вік пацієнтів склав $46,0 \pm 14,9$ років. Пацієнти перебували під амбулаторним наглядом лікарів загальної практики і терапевтів (в 77% випадків) і гастроентерологів (в 23% випадків).

Діагноз первинного функціонального порушення жовчовивідних шляхів встановлено у 573 (65,3%) пацієнтів, хронічного безкам'яного холециститу з дисфункцією жовчовивідних шляхів у 451 (51,4%) та неускладненого ЖХБ з дисфункцією жовчовивідних шляхів — у 77 (8,9%), біліарним сладжем — у 337 (38,4%), функціональним розладом сфінктера Одді після холецистектомії (як варіант постхолецистектомії синдром (ПКЕС)) — у 47 (5,3 %) пацієнтів.

Так, у значній частині випадків у пацієнтів було виявлено поєднання захворювань або синдромів, у більшості випадків поєднання «первинного функціонального біліарного розладу» та «хронічного біліарного розладу» Безкам'яний холецистит», а також «Біліарний сладж». Такі ситуації могли бути пов'язані з наявністю діагноз «хронічний безкам'яний холецистит», який раніше існував в медичній документації або виявлення біліарного мулу при черговому обстеженні.

При аналізі соціального статусу було встановлено, що 744 (84,8%) пацієнти перебували у шлюбі і 133 (15,2%) не мали чоловіка/дружини на момент дослідження. 502 (57,2%) хворі мали вищу освіту, 370 (41,9%) мали неповну вищу або середню спеціальну освіту. Залежно від характеру трудової діяльності учасники дослідження були розподілені наступним чином: 306 (34,9%) займалися неважкою фізичною працею, а 306 (34,9%) - середньо-важкою і важкою фізичною працею. 93 (10,6%) і 11 (1,3%) відповідно, а розумова праця — у 467 (53,2%) хворих. На момент участі в дослідженні 126 (14,4%) були активними курцями, 132 (15,1%) курили в минулому, а 619 (70,6%) пацієнтів ніколи не курили.

У період менопаузи перебувало 178 (29,7%) жінок, у 420 (70,3%) зберігався менструальний цикл. Контрацептиви і замісну гормональну терапію застосовували відповідно 38 і 12 жінок (6,4 і 1,4% в загальній групі пацієнток).

Наявність психічних захворювань (шизофренія, тривога і депресія, когнітивні розлади) було встановлено у 20 (2,3%) учасників. Попередня терапія (більше 3 тижнів). До включення в дане дослідження 137 (15,6 %) отримували гімекромон, міотропні пацієнти. 557 (63,5 %) осіб застосовували спазмолітики, холіолітичні засобами — 81 (9,2 %), урсодеохисолеву кислоту — 277 (31,6 %), нестероїдні протизапальні засобами - 195 (22,2 %), оптичні анальгетики— 14 (1,6 %), антибактеріальні препарати — 133 (15,2 %) пацієнта.

У зв'язку з наявністю нападів жовчовивідних болів і диспепсичних розладів всім пацієнтам при відвідуванні 1 була призначена терапія гімекромомом; Питання дозування 600 або 1200 мг на добу вирішував самостійно лікар, приймати препарат рекомендувалося протягом 21 дня.

З метою порівняння ефективності та безпеки двох схем лікування гімекромон були виділені 2 групи пацієнтів: ті, хто отримував гімекромон в дозі 200 мг 3 рази на добу (група А, n = 89) і в дозі 400 мг 3 рази на добу (група В, n = 788). Так, гімекромон у добовій дозі 600 мг призначали у 10,1 % випадків, у дозі 1200 мг у 89,9% випадків. Групи були зіставні за віком та статтю пацієнтів (група А: середній вік $46,6 \pm 16,1$ років, чоловіки 28 (31,5%); Група В: середній вік $46,0 \pm 14,8$ років, чоловіки 251 (31,9%), $p < 0,05$). Істотних відмінностей між групами за статусом куріння, частотою психічних розладів ($p < 0,05$). Переважна більшість хворих в обох групах займалися розумовою або легкою фізичною працею (n = 773 (88,1%)). Також не було виявлено істотних відмінностей в гормональному статусі у жінок: циклічність менструального циклу, клімакс, застосування контрацептивів і замісної гормональної терапії ($p = 0,786, 0,102, 0,344, 1,0$ відповідно). Відмінностей у характері лікування за попередній рік не виявлено: прийом гімекромону ($p = 0,646$), урсодезоксисолева кислота ($p = 0,279$), спазмолітики ($p = 0,203$), холіолітики ($p = 0,080$), нестероїдні протизапальні засоби ($p = 0,106$), антибактеріальні препарати ($p = 0,436$). Середній індекс маси тіла хворих становив $25,3 \pm 4,1$ кг/м². Встановлено ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м²) у 91 (10,4 %) пацієнтів: у групі А у 11 (12,4 %), у групі В у 80 (10,2 %) пацієнтів, без істотної різниці ($p = 0,468$).

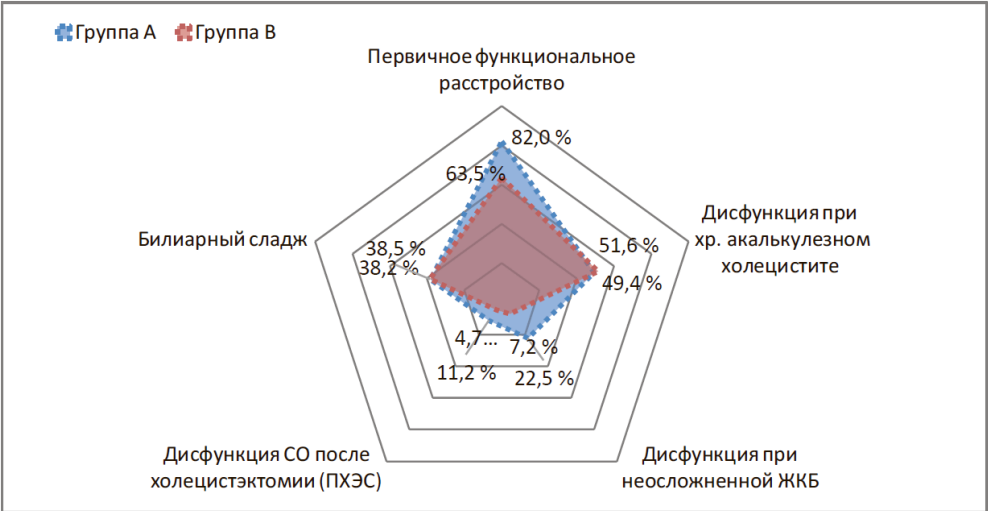
Нозологічна структура, що відображає показання до призначення гімекромону в групах А і В при відвідуванні 1, представлена на рисунку 2. У групі А, діагнози первинного функціонального порушення жовчовивідних шляхів, дисфункції жовчовивідних шляхів в рамках НСД і дисфункції сфінктера Одді після холецистектомії ($p < 0,001, < 0,001$ і $0,021$ відповідно).

Супутня терапія. Частота призначення супутньої терапії одночасно з лікуванням гімекромомом представлена в таблиці 1. У переважній більшості випадків пацієнти вже отримували препарат, до якого доданий гімекромон. Різниця полягала в значно частішому застосуванні урсодезоксисолевої кислоти пацієнтам групи А.

Перед початком терапії гімекромомом (візит 1) вираженість біліарного болю в оцінці VAS відповідала в середньому 5 балів в обох групах (рис. 3).

Вплив болю в жовчовивідних шляхах на повсякденну активність оцінювався за шкалою RAPID. У групі А спостерігалось значне переважання більш легких випадків, коли біль не впливав на повсякденну активність (ступінь 1), тоді як у групі В це було значно більше випадків вираженого впливу болю (2-го і 3-го ступеня), $p < 0,001$ (рис. 4).

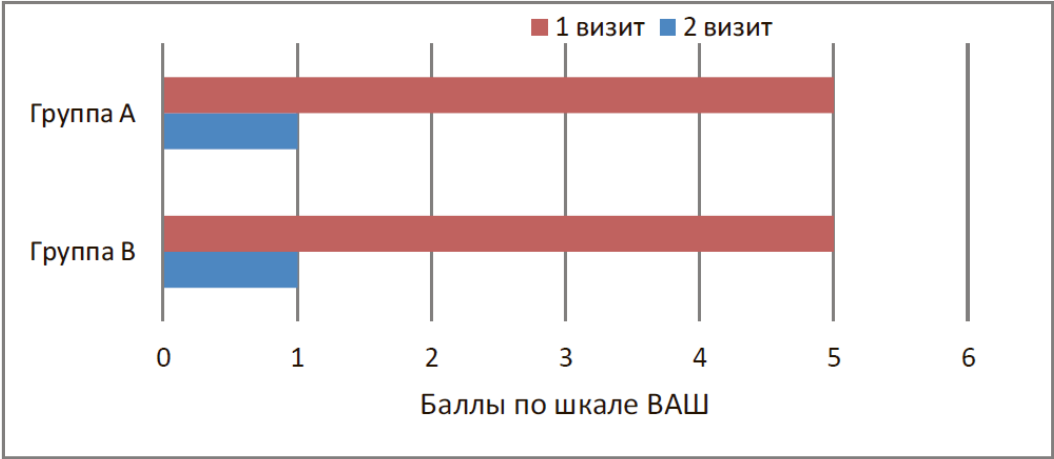
Крім жовчних болів, у пацієнтів спостерігалися супутні диспепсичні прояви, що свідчать про порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (Часто називають «симптомами диспепсії жовчовивідних шляхів»).



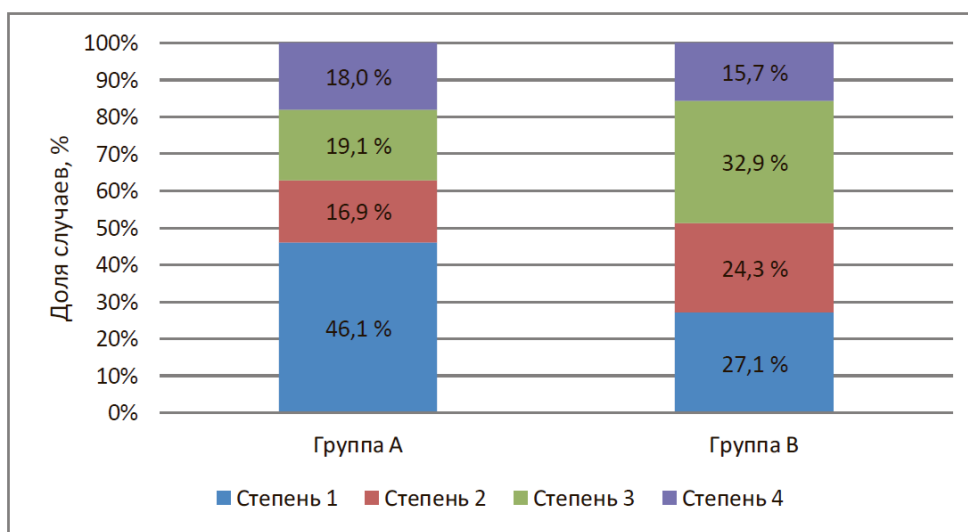
Мал. 2. Структура показань до призначення гімекромону у групах А та В. На діаграмі позначені частки випадків різних захворювань жовчовивідних шляхів у пацієнтів – учасників дослідження. Блакитним кольором позначено групу А, червоним — групу В.

Таблица 1 (супутня терапія).

супутнє лікування	Група А (n = 89)	Група В (n = 788)	p
Урсодеоксихолевая кислота, n (%)	66 (74,2%)	411 (52,2 %)	<0,001
Антидепрессант/нейролептик, n (%)	0	13 (1,6%)	0,383
Пребиотик/пробиотик, n (%)	41 (46,1 %)	286 (36,3%)	0,083
Антисекреторный препарат (блокатор H2-рецепторов або інгібітор протонної помпи)	22 (24,7%)	156 (19,8%)	0,268
Інше _____	20 (22,5%)	199 (25,3%)	0,608



Мал. 3. Динаміка середніх показників вираженості біліарного болю за ВАШ у групах А та В. На діаграмі позначені середні показники виразності біліарного болю за ВАШ на візиті 1 (позначено червоним) та візиті 2 (позначено синім)



Мал. 4. Розподіл показників RAPID у групах А та В на візиті 1. На діаграмах представлені частки випадків із різним ступенем впливу біліарного болю на повсякденну активність. 1-й ступінь впливу (найменша, що відповідає 0–5 балам) позначена синім, 2-й ступінь, що відповідає 6–10 балам, — червоним, 3-й ступінь, що відповідає 11–20 балам — зеленим, 4-й ступінь (максимальний, ≥ 21 бали) — фіолетовим кольором.

Початкова вираженість подібних симптомів в групах А і В показана на малюнку 5. У групі В спостерігалася значно вища частка пацієнтів, які мали сильну гіркоту в роті (за оцінками, в 3-5 пунктах, $p = 0,022$). При порівнянні тяжкості інших симптомів – здуття живота, нудоти, печії, болю в животі – відмінності між групами були недостовірними. Характер стільця оцінювали за Брістольською шкалою (рис. 6). Нормальна консистенція стільця до початку терапії гімекромонам спостерігався лише у третини пацієнтів обох груп. Частота неоформленого стільця і запорів істотно не відрізнялася в групах А і В.

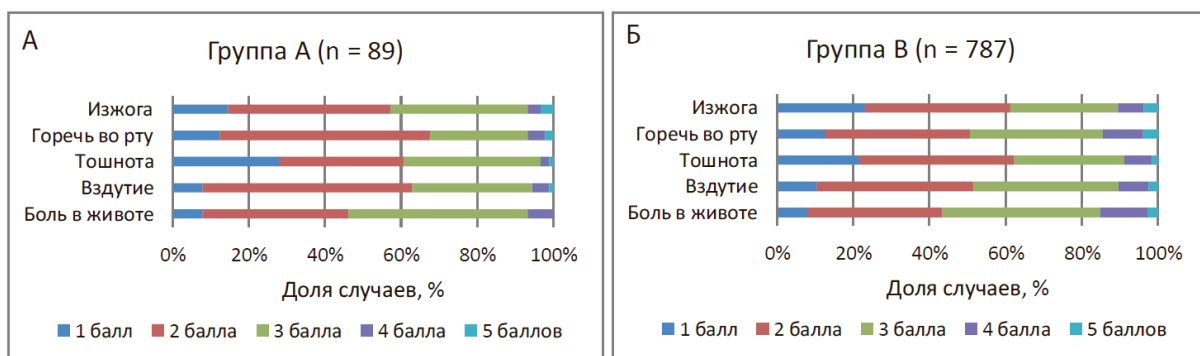
У більшості пацієнтів на самому початку лікування досліджувалися показники загального і біохімічного аналізів крові. У групі В спостерігався значно вищий вміст лейкоцитів, хоча середній показник відповідав нормі ($7,3 \pm 2,7$ проти $5,9 \pm 1,6$, $p < 0,001$), а також більше висока активність лужної фосфатази ($42,6 \pm 41,0$ проти $64,7 \pm 48,1$, $p < 0,001$), ГАМА-глутамілтранспептидазій ($21,7 \pm 23,3$ проти $31,9 \pm 17,6$, $p < 0,001$), кон'югированного білірубіновий ($5,5 \pm 5,4$ проти $7,7 \pm 7,2$, $p = 0,014$) і некон'югований білірубін ($7,4 \pm 7,5\%$, $9,2 \pm 6,2$, $p = 0,029$). У деяких пацієнтів було виявлено незначне підвищення кон'югованого білірубіну, але ознак механічної непрохідності виявлено не було. При оцінці ліпідного складу сироватки крові групи В підвищуються рівні ЛПНЩ ($1,8 \pm 1,3$ проти $2,5 \pm 1,7$, $p = 0,001$) і ЛПВЩ ($1,4 \pm 2,1$ проти $1,7 \pm 0,9$, $p = 0,019$). При дослідженні глікемічних показників і ліпідного спектру в залежності від з нозологічної форми виявлено більш високий вміст тригліцеридів, ЛПНЩ і ЛПВЩ у пацієнтів з вторинною біліарною дисфункцією (на тлі хронічного безкам'яного холециститу, ЖКХ, сладжу і після холецистектомія при ЖКХ) порівняно з хворими з первинною дисфункцією (рис. 7).

Результати УЗД печінки і жовчовивідних шляхів і УЗД холецистографії. У Vision 1 результати УЗД оцінювалися в 877 випадках. 48 пацієнтам без каменів у жовчному міхурі (група А — пацієнти 7 (14,6%), група В — пацієнти 41 (85,4%)) пройшли УЗД холецистоз.

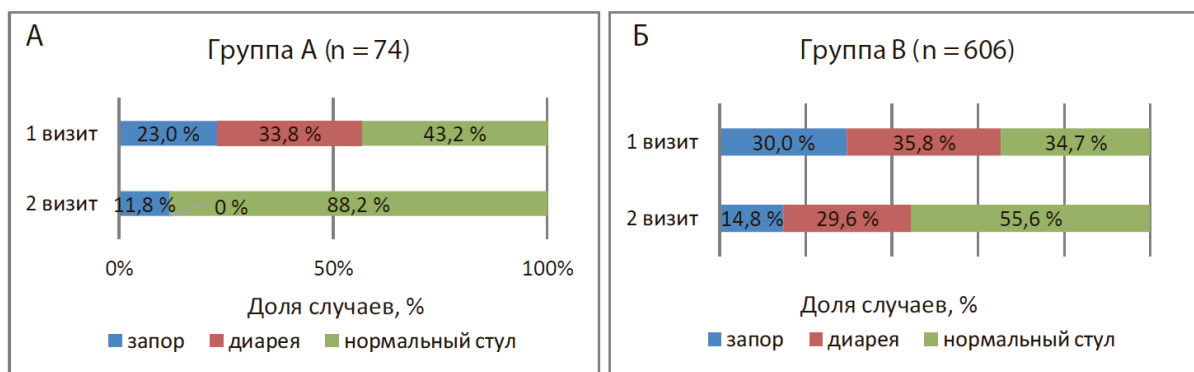
Графік відвідувань 1 і 2. На початковому рівні у 29 (60,4 %) спостерігалася підвищена ехогенність печінки, у 13 (27,1 %) була гетерогенна ехоструктура, у 12 (25 %) - виснаження судинного малюнка. Всім пацієнтам з біліарним мулом призначали урсодезоксихолеву кислоту одночасно з

гімекромомом. Значна частка хворих (66,7%) у загальній групі мала жовчну ехогетерогенність і біліарний мул (рис. 8).

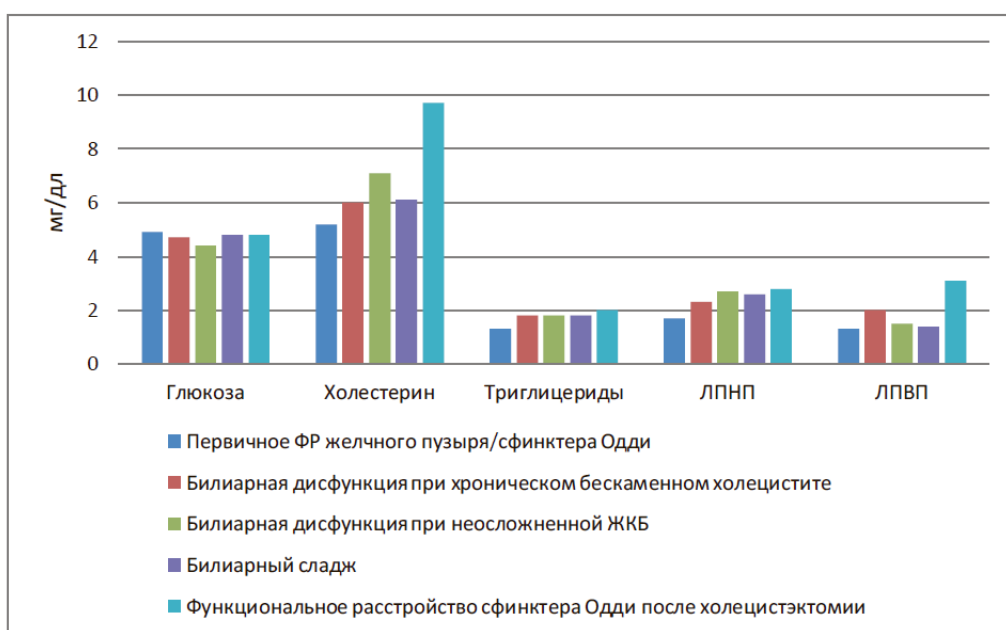
Результати лікування препаратом гімекромон. При вигляді 2 пацієнтів частка пацієнтів випала з аналізу через передчасне самоскасування гімекромону.



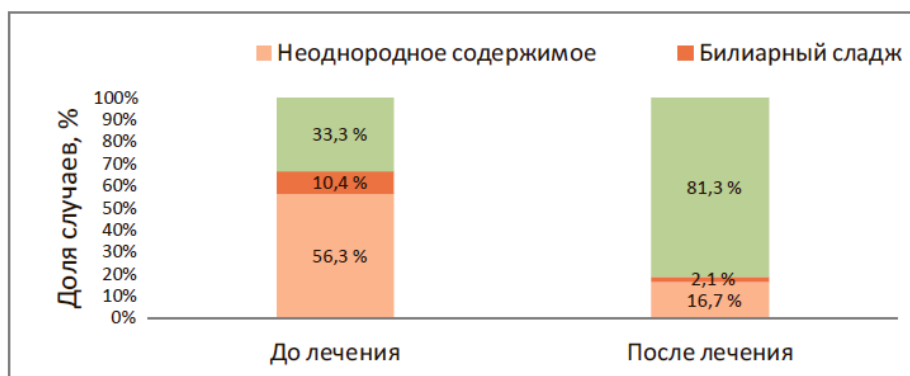
Мал. 5. Розподіл ступеня вираженості диспепсичних проявів, що свідчать про порушення моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (біліарної диспепсії) в балах за шкалою Лікерта у групах А та В на візиті 1: А – у групі А, Б – у групі В.



Мал. 6. Зміна часток випадків нормального випорожнення, запору та діареї на фоні прийому гімекромону в досліджених групах: А - у групі А, Б - у групі В.



Мал. 7. Показники глікемії та ліпідного спектру сироватки крові при різних захворюваннях жовчопровідних шляхів у загальній групі пацієнтів (n = 877).



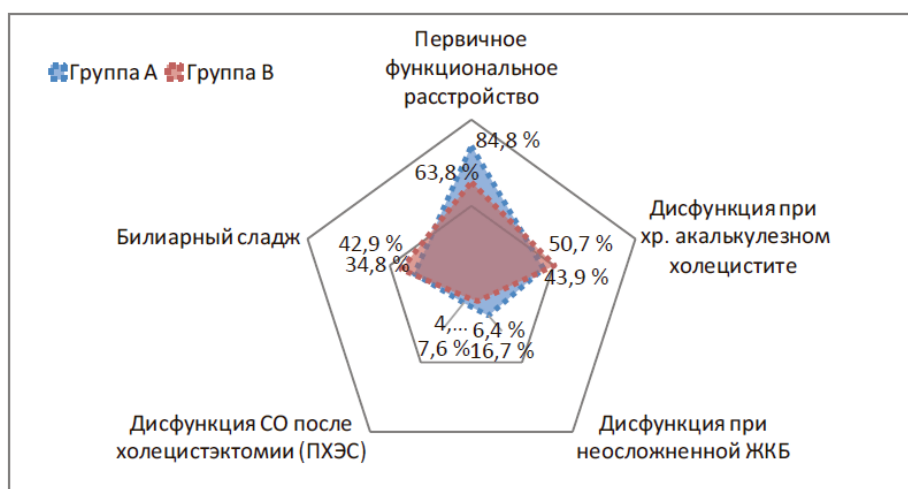
Мал. 8. Результаты оценки однородности жовчі у загальній групі на фоні лікування (n=48). Представлені частки випадків виявлення однорідної, неоднорідної жовчі, явного біліарного сладжу.

Число пацієнтів в Група А зменшилось перед 66 (74,2 % від оригінал), в Група В — перед 613 (77,8 % від оригінал). В результаті це видно (рис. 2) Групи контролю не зазнала різниці, и в Група А Дисфункції залишилися значно вище ($p = 0,001$, рис. 9).

Під час візиту 2 середній бал VAS для болю в жовчовивідних шляхах в обох групах знизився до 1 бала ($p < 0,001$ порівняно з поточними значеннями в кожній групі) (рис. 3). Відповідно, в загальній групі також спостерігалось значне зниження вираженості болю за даними VAS з 5 ± 1 до 1 ± 2 бали ($p < 0,001$). Аналіз зміни показників VAS мав особливе значення, так як первинний критерій ефективності терапії мав на увазі оцінку частки пацієнтів, які досягли зниження вираженості болю за цією шкалою $\geq 50\%$ від вихідного рівня. У групі А цей показник склав 51 (77,3%), в групі В - 482 (79,8%), $p < 0,05$. В окремих випадках зафіксовано підвищення VAS - на 1–2 бали: у групі А — у 5 (7,6%) хворих, у групі В — у 11 (1,8 %) хворих .

На тлі лікування гімекромонам спостерігалось значне зниження середньої вираженості симптомів, що свідчать про порушення моторики шлунково-кишкового тракту (рис. 10).

При цьому відзначалися сприятливі зміни характеру стільця при зменшенні відносної частки випадків запорів і діареї (рис. 6.). $p < 0,001$ для обох груп). У загальній групі частота виникнення діареї протягом 21 дня терапії знизилася з 35,6 до 25,6%, запорів з 28,8 до 14,4% ($p < 0,001$) (рис. 6).



Мал. 9. Нозологічна структура груп А і В на візиті 2. На діаграмі позначені частки випадків особистих захворювань жовчовивідних шляхів у пацієнтів блакитним кольором позначено групу А, червоним — група В.



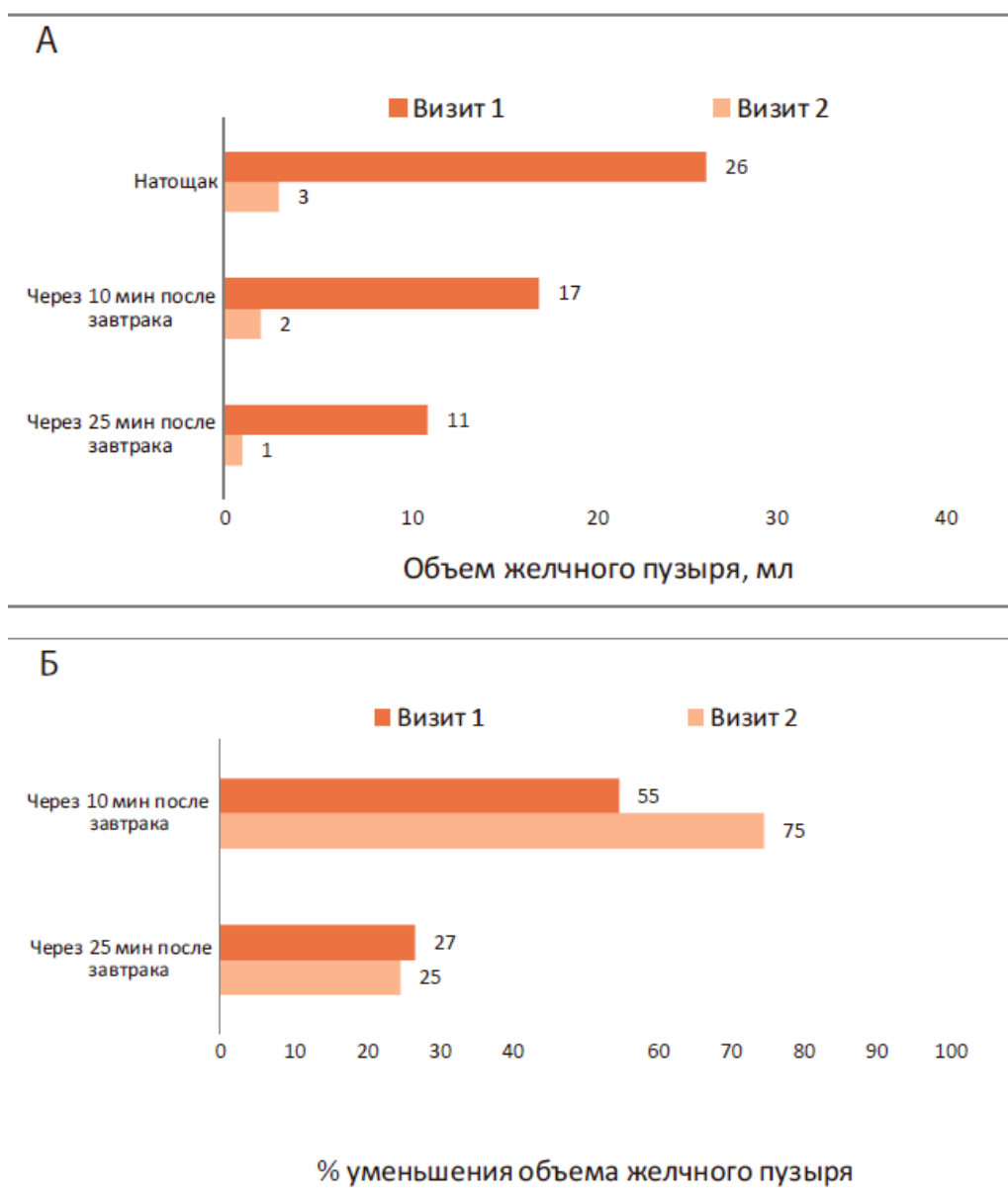
Мал. 10. Зміна середніх показників симптомів, що свідчать про порушення моторики органів травлення, у групах А та В на фоні лікування гімекромом у балах за шкалою Ликерта: А - у групі А, Б - у групі В. * $p < 0,01$, ** $p < 0,05$.

На тлі лікування в загальній групі пацієнтів відзначалися значні зміни характеру вмісту жовчного міхура за даними УЗД. 8): значне зниження частоти біліарного сладжу і неоднорідності жовчі. Істотних змін ехогенності печінки, судинного малюнка і ступеня однорідності паренхіми ($p > 0,05$) не спостерігалось. 48 пацієнтів, які пройшли ультразвукову холецистографію на візитах 1 і 2, також приймали урсодезоксихолеву кислоту. Показники ультразвукової холецистографії представлені на рисунку 11. При порівнянні параметрів на ділянках 1 і 2 в загальній групі пацієнтів спостерігалось достовірне зниження об'єму жовчного міхура натще ($p < 0,001$) і ступеня його спорожнення (у %) через 10 хвилин після прийому жовчогінного сніданку ($p < 0,001$), що свідчить про відновлення його евакуаторної і рухової функції. Істотних відмінностей між групами виявлено не було ($p > 0,05$).

При візитах 1 і 2 аналізувалися показники анкети SF-12 (табл. 1). 2). На тлі лікування спостерігалось достовірне зростання середніх показників фізичного і психічного функціонування в обох групах ($p < 0,001$, табл. 2).

Однак клінічно значущі поліпшення показника якості життя SF-12 (зміни ≥ 10 балів) не відзначено ні в одній з груп. Таким чином, в ході даного дослідження не вдалося встановити вторинний критерій ефективності.

Прихильність до 21-денного курсу терапії. 679 (77,4 %) пацієнтів у загальній групі повідомили про прийом препарату протягом рекомендованого 21 дня. Істотних відмінностей між групами А і В не було виявлено (74,2% проти 77,8%, $p = 0,425$). У пацієнтів, які гімекромон вже приймали, прихильність до повного курсу терапії була достовірно вищою: у загальній групі 84,6% проти 76,1% ($p=0,026$), у групі В 85,6 % проти 76,3 % ($p = 0,025$); істотних відмінностей в групі А не виявлено.

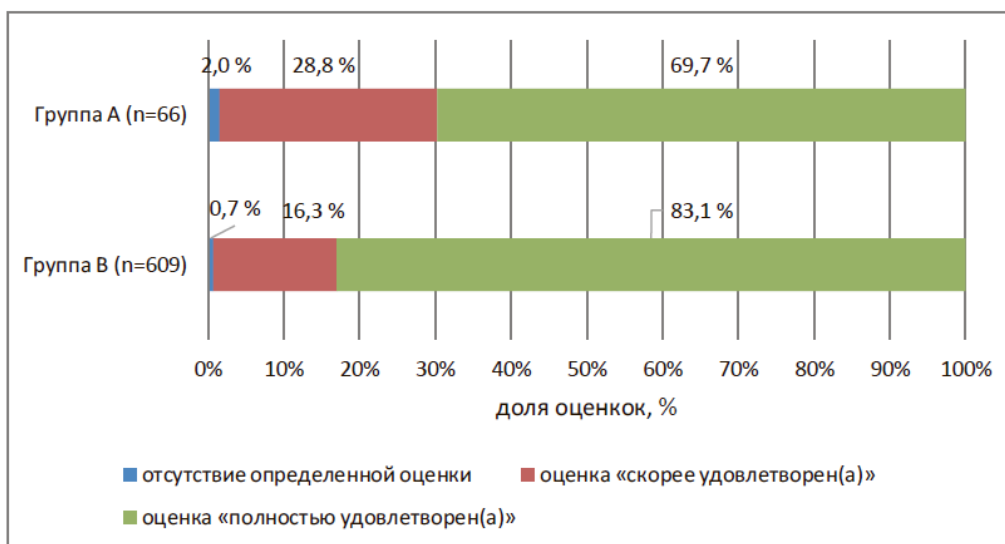


Мал. 11. Зміни показників холецистографії в ході лікування (А – обсяг, мл, Б – ступінь скорочення, %).

Таблиця 2. Показники опитувальника SF-12 у групах А та В (загальна n = 636).

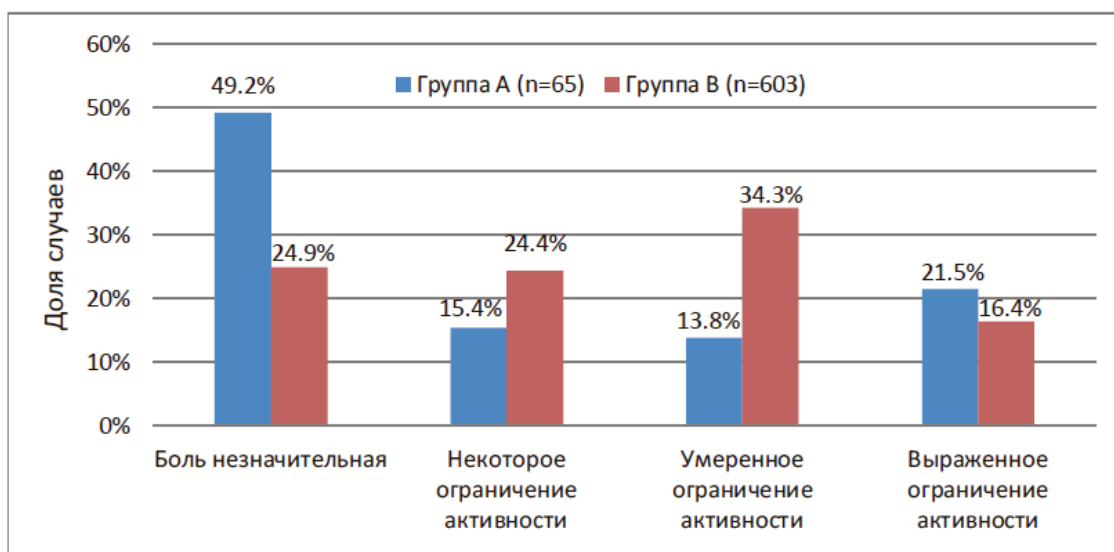
		Візит 1	Візит 2	p
		$M \pm s$	$M \pm s$	
Група А	Показник фізичного функціонування	$55,98 \pm 0,83$	$56,54 \pm 0,46$	<0,001
	Показник психічного функціонування	$60,39 \pm 1,17$	$60,88 \pm 0,86$	<0,001
Група В	Показник фізичного функціонування	$55,57 \pm 0,85$	$56,42 \pm 0,48$	<0,001
	Показник психічного функціонування	$60,37 \pm 1,02$	$60,96 \pm 0,85$	<0,001

Задоволеність пацієнта лікуванням. Дані щодо оцінки задоволеності лікуванням були отримані у 675 (77 %) пацієнтів загальної групи. Переважна більшість хворих в загальній групі і в окремих осіб: Групи А і В оцінили задоволеність лікуванням як «завершене». Кількість пацієнтів, які були повністю задоволені лікуванням, була вищою в групі В (83,10% проти 69,70%, $p = 0,027$) (мал. 12).



Мал. 12. Показники задоволеності лікуванням пацієнтів у групах А і В, представлені в частках оцінки.

На малюнку 13 показано розподіл оцінок «повністю задоволений (а)» та «скоріше задоволений (а)» за групами А та В залежно від поточних показників RAPID. Спочатку, за даними RAPID, група В мала вищу частку випадків з помірним впливом болю на повсякденну активність, приблизно в співвідношенні 1,7:1 до групи А (рис. 4). Оцінка задоволеності результатом лікування демонструє високу ефективність гімекромону в дозі 1200 мг на добу у таких пацієнтів: частка задоволених лікуванням приблизно в 2,6 рази вища до групи В ($p < 0,005$).



Мал. 13. Розподіл всіх випадків оцінки ступеня задоволеності лікуванням як «повністю задовольняє (а)» та «швидше задоволений (а)» залежно від показників RAPID.

В обох групах показники повної задоволеності лікуванням були вищими у разі постановки діагнозу «дисфункція жовчовивідних шляхів у хворих на хронічний безкалькульозний холецистит» ($p = 0,034$) та нижчими – у разі встановлення діагнозу дисфункції жовчовивідних шляхів у пацієнтів з неускладненою ЖХБ ($p = 0,029$).

Обговорення отриманих результатів

Захворювання жовчовивідних шляхів є одними з найпоширеніших в повсякденній практиці лікаря; Важливе місце в лікуванні жовчного болю і супутніх диспепсичних проявів займають спазмолітичні препарати. Перевага гімекромону обумовлено особливостями його фармакокінетики з

переважним накопиченням в жовчі і виборчістю дії на гладком'язові клітини жовчовивідних шляхів.

Основна мета проспективного неінтервенційного спостереження дослідження полягало у вивченні досвіду застосування гімекромону лікарями Казахстану з метою уточнення ефективності його спазмолітичної дії в повсякденній клінічній практиці. Показання до призначення препарату при дослідженні були сформульовані згідно з офіційною інструкцією: первинне функціональне розлад жовчного міхура або сфінктера Одді, дисфункція жовчовивідних шляхів у пацієнтів при хронічному безкам'яному холециститі, біліарному сладжі, дисфункції сфінктера Одді після холецистектомії. Тут слід зазначити, що чітких діагностичних критеріїв хронічного холециститу не розроблено і в повсякденній практиці основна маса випадків, в яких ставиться діагноз пацієнтам «Хронічний безкам'яний холецистит», по суті, може відповідати первинному функціональному розладу жовчного міхура [1]. Слід також згадати, що дисфункція сфінктера Одді після холецистектомії часто позначається лікарями як узагальнений термін «постхолецистектомічний синдром». Одним із завдань цього дослідження було складання найбільш типового «портрета пацієнта», якому лікарі призначають гімекромон - спазмолітик, вибірково діє на сечовивідні шляхи.

Відбір пацієнтів для участі в дослідженні відбувався в контексті рутинної клінічної практики. Препарат призначався в тих випадках, коли лікуючий лікар вважав його за доцільне, критерії включення повністю відповідали показанням до призначення препарату, а критеріями невключення були максимально наближені до умов, при яких препарат не призначається в реальній практиці. Лікарями-дослідниками були практикуючі лікарі, які працювали в звичних для них умовах і погоджувалися брати участь в роботі, що мінімізує ймовірність спотворень.

Результат.

При відвідуванні 1 в дослідження було включено 877 пацієнтів. Перед початком терапії у пацієнтів спостерігалися напади жовчовивідних болів, а також різні скарги, походження яких можна логічно пояснити порушенням функції верхніх відділів травного тракту (печія, гіркота в роті, здуття живота) і кишечника (порушення стільця, такі як діарея або запор, хронічні періодичні болі в животі нечіткої локалізації). Деякі пацієнти раніше отримували терапію гімекромонам, в тому числі в комбінації з урсодезоксихолевої кислотою. Діагноз функціонального розладу, неускладненого ЖКХ, біліарний сладж був встановлений за клінічними даними та даними попереднього обстеження [19, 20]. Основний внесок у структуру показань до значення гімекромона внесли первинні функціональні порушення і дисфункція жовчовивідних шляхів при хронічному безкам'яному холециститі.

Згадані випадки також можуть відповідати первинним функціональним розладам). У значній частці випадків (близько 30%) пацієнтам діагностували наявність супутніх захворювань/синдромів, що відображають захворювання жовчовивідних шляхів. До найпоширеніших комбінацій відносяться: «Первинне функціональне порушення жовчовивідних шляхів» і «Дисфункція жовчовивідних шляхів на тлі хронічного безкам'яного холециститу», а також «Дисфункція жовчовивідних шляхів на тлі хронічного безкам'яного холециститу» і «Біліарний сладж». Такі комбінації пояснюються не тільки власне поєднанням (наприклад, біліарний сладж), але своєрідним дублюванням діагнозів (наприклад, первинним функціональним розладом, дисфункцією і калькульозним холециститом). Такі особливості відображають проблеми реальної практики, в якій ще недостатньо вкорінена єдина термінологія і загальні уявлення про клінічну картину різних захворювань жовчовивідних шляхів.

Більшість пацієнтів були середнього віку. Такі характеристики, як досить висока частота куріння, самотність, переважно розумова праця серед учасників дослідження, в цілому, являють собою

«портрет» сучасного міського жителя, який в силу особливостей способу життя може бути особливо схильний до розвитку дисфункції жовчовивідних шляхів.

Лікарі-дослідники самостійно визначилися з вибором дози гімекромону. Таким чином, були виділені дві групи пацієнтів - ті, хто отримував терапію гімекромомом в дозі 600 мг на добу (n = 89) і ті, хто отримував препарат в дозі 1200 мг при добу (n = 788). Всім пацієнтам рекомендували приймати препарат протягом 21 дня. На цьому етапі слід зазначити, що гімекромон у добовій дозі 600 мг призначався у 10,1% випадків, у дозі 1200 мг у 89,9% випадків. Таким чином, лікарі приблизно в 9 разів частіше віддавали перевагу призначенню більш високої дози гімекромону. Рішення про вибір конкретної дози, здавалося, не залежало від типу захворювання, оскільки не було суттєвих відмінностей між групами А і В в структурі показань до призначення гімекромону. Наявність в анамнезі показань попереднього застосування гімекромона або урсодезоксихолевої кислоти також не впливало на вибір нижчої або вищої дози препарату. Однак з урахуванням того, що в групі А частота супутньої терапії урсодезоксихолевою кислотою була достовірно вище, ніж в групі В (72,2% проти 52,2%), можна припустити, що одночасний прийом урсодезоксихолевої кислоти є тим фактором, який міг вплинути на рішення лікаря про призначення меншої дози гімекромону.

За шкалою RAPID вплив болю на повсякденну активність пацієнта в групах виявилось різним, з поширеністю більш важких випадків у групі В. Таким чином, можна зробити висновок, що лікарі набагато частіше призначали гімекромон в меншій дозі 600 мг на добу в тих випадках, коли біль не робила істотного впливу на щоденну активність. Призначалась більш висока доза 1200 мг на добу з більш значним ефектом болю. На підставі аналізу показників задоволеності лікуванням можна зробити висновок, що для лікування пацієнтів з помірним впливом болю на повсякденну активність оптимальною була доза гімекромона 1200 мг. Відзначається тенденція до більш високої ефективності препарату при відсутності каменів в жовчному міхурі.

Завдання дослідження також включали оцінку змін клінічних та ультразвукових симптомів під час лікування, впливу на якість життя, вивчення дотримання 21-денної терапії та задоволеності пацієнтів від лікування. Спочатку вираженість болю по VAS була помірною (середнє значення відповідало 5 балам), що можна вважати типовим для жовчовивідних болів внаслідок спазму, але без механічних перешкод. На тлі лікування спостерігалось значне зниження вираженості болю за даними VAS, але без істотних відмінностей між групами, які отримували гімекромон в різних дозуваннях.

Показано виразне позитивний вплив гімекромону на інші симптоми (диспепсія, порушення стільця), що свідчить про порушення функцій травної системи. Такий ефект можна пояснити не тільки поліпшенням відтоку жовчі в 12-палу кишку, але і спазмолітичною дією гімекромона на проксимальні відділи тонкого кишечника. Ймовірно, поєднання спазмолітичної і помірної жовчогінної дії оптимізує початкові етапи травлення, що сприяє зникненню симптомів диспепсії і нормалізації стільця. Важливо відзначити, що в групі В, в якій гімекромон вводився в добовій дозі 1200 мг, не вдалося розвинути діарею через жовчогінну дію препарату, частка пацієнтів з неоформленим стільцем, навпаки, знизилася. Можна припустити, що це пов'язано з позитивним впливом препарату на моторику початкового кишечника.

За даними ультразвукової холецистографії, виконаної у 48 пацієнтів, були отримані дані, що вказують на відновлення евакуаторно-моторної функції жовчного міхура на тлі прийому гімекромону. Виходячи з механізмів дії препарату можна припустити, що такий ефект обумовлен спазмолітичною дією на сфінктери жовчовивідних шляхів і усуненням «функціональної непрохідності» жовчовиділення.

За даними опитування пацієнтів групи А тривалість прийому гімекромону відповідала рекомендованій 21-денній тривалості у 66 (74,2%) пацієнтів, у групі В — у 613 (77,8%) пацієнтів

(Різниця не вірна, $p = 0,425$). Можна зробити висновок, що хоча прихильність до лікування в обох групах не досягла ідеального показника $\geq 90\%$, в цілому, враховуючи досить велику тривалість лікування (21 день), Дотримання було близьким до 80% і не залежало від дозування. Решта пацієнтів не дотримувалися рекомендованої тривалості з різних причин, не пов'язаних з поганою переносимістю препарату.

Пацієнти в обох групах продемонстрували високий ступінь задоволеності лікуванням, в той час як частка пацієнтів, які були повністю задоволені лікуванням, була вищою серед тих, хто приймав 1200 мг гімекромону на добу, в які мали більш виражений вплив болю на повсякденну діяльність.

Таким чином, результати представленого обсерваційного дослідження дозволили виявити деякі особливості ведення пацієнтів з дисфункцією жовчовивідних шляхів: необхідність надання лікарям рамок міжнародних клінічних рекомендацій. Прийнята діагностична термінологія, різного ступеня впливу жовчного болю на повсякденну активність - від легкого до сильного, часте поєднання жовчовивідних болів з симптомами рухових порушень травного тракту (гіркота в роті, метеоризм, здуття живота, діарея, запори і т.д.), досить висока ефективність спазмолітичного гімекромона, який надає вибіркову дію на жовчовивідні шляхи, більше задоволення лікуванням при призначенні дози 1200 мг на добу, особливо при більш вираженому впливі болю на повсякденну активність, а також можливості призначення гімекромону повторними курсами і в поєднанні з урсодезоксихолевої кислотою.

Література / Список літератури

1. Бавовна П.Б., Ельта Г.Х., Картер К.Р., Пасріча П.Я., Кораціарі Е.С. Рим IV. Жовчний міхур і сфінк-тер розладів Одді. Гастроентерології. 2016; S0016- 5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
2. Діас І.Х.К., Мілік І., Хейс С., Адемове О.С., Полі-дорі М.С., Девітт А., Гріффітс Х.Р. запалення, окислення ліпідів та окислювально-відновна регуляція. Антиоксидантно-окислювально-відновний сигнал. 2020;33(3):166–90. DOI: 10.1089/ars.2020.8022
3. Азіз І., Палссон О.С., Тörnblom Х., Шпербер А.Д., Уайтхед В.Е., Сімрен М. Поширеність та невідповідність функціональних шлунково-кишкових розладів, що перекриваються в Римі IV, щодо соматизації, якості життя та використання охорони здоров'я: загальна популяція Навчання в трьох країнах. Am J гастроентерол. 2018;113(1):86–96. DOI: 10.1038/ajg.2017.421
4. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B. та ін. Епірастральні симптоми дискінезії жовчного міхура, помилково прийняті за функціональну диспепсію: рет-проспективне обсерваційне дослідження. Медицина (Балтимор). 2017;96(16):E6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
5. Latenstein C.S.S., de Jong J.J., Eppink J.J., Lantini M.A., van Laarhoven C.J.H.M., de Reuver P.R., Drenth JPH Поширеність диспепсії у пацієнтів з холецистолітологічною хворобою: систематичний огляд та мета-аналіз. Eur J Гастроентерол Гепатол. 2019;31(8):928–34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001463
6. Абейсурія В., Дін К.І., Наваратне Н.М. Біліарний мікролітіаз, шлам, кристали, мікрокристалізація та корисність оцінки часу зародження. Гепатобіліарна підшлункова залоза dis int. 2010;9(3):248–53.
7. Закрія Р., Лопес Р.А. Постхолецистектомічний синдром. В: StatPearls. Острів скарбів (Флорида): StatPearls Publishing. 2021.
8. Такеда С., Абурода М. Жовчогінний механізм кумаринових сполук і фенольних сполук. J Фармако- біодин. 1981;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
9. Лі В.Х., Фудзівара М. Спазмолітична дія 4-мети-люмбелліферону в ізолюваному жовчному міхурі морських свинок. Jpn J Pharmacol. 1971;21(6):827–9. DOI: 10.1254/jjp.21.827
10. Ахмад Т., Шах А.Дж., Робертс Р. Механізми, що опосередковують судинорозширювальні ефекти юглону в ізолюваній коронарній артерії свиней. Eur J Pharmacol. 2020;866:172815. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172815

11. Najmanová I., Doseděl M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipský T., Říha M., Mladěňka P. Серцево-судинні ефекти кумаринів, крім їх антиоксидантної активності. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(9):830–49. DOI: 10.2174/1568026615666150220112437
12. Абате А., Дімартіно В., Спіна П., Коста П.Л., Ломбар-до С., Сантіні А., та ін. Гімекомон в лікуванні рухових порушень жовчних проток: багатоцентрове, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження. *Наркотики* *Exp Clin Res.* 2001;27(5–6):223–31.
13. Вальтер П., Зайдель В. Untersuchungen über die Wirkung von 4-Methyl-umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach operativer Revision der Gallenwege [Дослідження впливу 4-метил-умбелліферону (Hymecromone) на пацієнтів наступні хірургічна ревизія жовчовивідних шляхів]. *Чірург.* 1979;50(7):436–40.
14. Дрізе К., Хірче Х. Pharmakologische Beeinflussung der Sphincter Oddi-Motorik. Післяопераційний Elektromanometrie der Gallenwege [Фармакологічний вплив на рухову активність сфінктера Одді. Післяопераційні електрометричні вимірювання жовчних проток]. *Fortschr Med.* 1980;98(39):1529–33.
15. Каранта С., Россетті С., Камаррі Е. Studio clinico in doppia cecità tra imercromone e placebo nei disordini motori delle vie biliari dopo colecistectomia [Подвійне сліпе клінічне дослідження гімекомону та плацебо в моторі порушення порядку жовчних проток після холецистектомії]. *Клін Тер.* 1984;108(6):513–7.
16. Гофман Р.М., Шварц Г., Поль К. Кислотно-індексний вплив гімекомону на жовчовиділення та загальну моторику жовчних проток. *Dtsch med wochenschr.* 2005;130:1938–43.
17. Охлобистин А.В., Татаркіна М.А., Охлобистина О.З., Будзинський С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Ефективність застосування препарату гімекомону при біліарном панкреатиті. *Рос журн гастроентерол гепатол колопроктол.* 2019;29(5):26–35. [Охлобистин А.В., Татаркіна М.А., Охлобистина О.З., Будзинський С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Ефективність гімекомону в лікуванні біліарного панкреатиту. *Rus J Gastroenterol Hepatol Колопроктол.* 2019;29(5):26–35 (російською мовою)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
18. Кочча Г., Мікетті П., Россетті С., Додеро М. Studio a doppia cecità cross-over tra l'imercromone ed il placebo nel trattamento della sindrome dispeptica [Подвійне сліпе перехресне дослідження імекомону та плацебо в лікуванні диспепсичний синдром]. *Мінерва дітол гастроентерол.* 1985;31(2):293–8.
19. Івашкін В.Т., Маєв І.В., Баранська Е.К., Охлобистин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. і др. Рекомендації Російської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування жовтокам'яної хвороби. *Рос журн гастроентерол гепатол колопроктол.* 2016;26(3):64–80. [Івашкін В.Т., Маєв І.В., Баранська Е.К., Охлобистин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. та ін. Діагностика та лікування жовтокам'яної хвороби: рекомендації Російської гастроентерологічної асоціації. *Rus J Gastroenterol Hepatol Колопроктол.* 2016;26(3):64–80. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
20. Івашкін В.Т., Маєв І.В., Шульпекова Ю.О., Баранська Е.К., Охлобистин А.В., Трухманов А.С. тощо. Клінічні настанови Російської гастроентерологічної асоціації з діагностики та лікування дискінезії жовчовивідних шляхів. *Ros журн гастроентерол гепатол колопроктол.* 2018;28(3):63–
80. [Івашкін В.Т., Маєв І.В., Шульпекова Ю.О., Баранська Е.К., Охлобистин А.В., Трухманов А.С. та ін. Діагностика та лікування дискінезії жовчовивідних шляхів: клінічні настанови Російської гастроентерологічної асоціації. *Rus J Gastroenterol Hepatol Колопроктол.* 2018;28(3):63–80 (російською мовою)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80