Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы

А.В.Охлобыстин, А.К.Уфимцева

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Фармакотерапия билиарной дисфункции направлена в первую очередь на снятие спазма гладкой мускулатуры и восстановление двигательной активности желчного пузыря. В качестве базисной терапии используют миотропные спазмолитики длительными курсами. Гимекромон отличается преимущественным спазмолитическим действием в отношении желчных протоков и сфинктера Одди, не оказывая при этом существенного влияния на сократимость желчного пузыря, поэтому безопасен при использовании у пациентов с холецистолитиазом. Гимекромон уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и тем самым развитие холелитиаза, он эффективен как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами урсodeзоксихолевой кислоты при лечении билиарного сладжа, предупреждает прогрессирование желчнокаменной болезни. Локальное действие на желчевыводящие пути и низкая системная биодоступность препарата при пероральном приеме повышает безопасность терапии. В экспериментальных работах также показано антифибротическое и антигипергликемическое действие препарата.

Ключевые слова: билиарная дисфункция, желчнокаменная болезнь, дисфункция сфинктера Одди, билиарный сладж, гимекромон, урсodeзоксихолевая кислота

Для цитирования: Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. Вопросы детской диетологии. 2020; 18(5): 66–74. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects

A.V.Okhlobystin, A.K.Ufimtseva

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Pharmacological treatment of biliary dyskinesia is to a great extent aimed at reducing smooth muscle spasms and recovering gallbladder motility. Prolonged courses of myotropic antispasmodics are used as the basic therapy. Hymecromone is notable to its predominantly spasmolytic action on the bile ducts and the sphincter of Oddi without any significant effect on the gallbladder contractility, and therefore it is safe in patients with cholecystolithiasis. Hymecromone decreases the severity of cholestasis, prevents the formation of cholesterol crystals and therefore, the development of cholelithiasis. It is effective both as a monotherapy and in combination with ursodeoxycholic acid for treatment of biliary sludge and prevention of the progression of gallstone disease. Its local action on the biliary tract and low systemic bioavailability after oral intake increases the treatment safety. Experimental studies demonstrated the antifibrotic and antihyperglycaemic effect of the drug.

Key words: biliary dysfunction, cholelithiasis, sphincter of Oddi dysfunction, biliary sludge, hymecromone, ursodeoxycholic acid

For citation: Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K. Hymecromone in the treatment of biliary diseases: options and prospects. Vopr. det. diitol. (Pediatric Nutrition). 2020; 18(5): 66–74. (In Russian). DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

В настоящее время для купирования боли у пациентов с заболеваниями желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (ЖВП) назначают релаксанты гладкой мускулатуры, в число которых входит несколько групп препаратов: холиноблокаторы, нитраты, блокаторы кальциевых каналов,

миотропные спазмолитики [1]. Антихолинергические средства – М-холиноблокаторы (препараты красавки, платифиллин, метацин и т.п.) – дают кратковременный эффект и обладают выраженным системным действием, что ограничивает их применение для купирования желчной колики; эти препара-

Для корреспонденции:

Охлобыстин Алексей Викторович, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)

Адрес: 119881, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Телефон: (499) 248-3512

E-mail: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

Статья поступила 27.09.2020 г., принята к печати 27.10.2020 г.

For correspondence:

Alexey V. Okhlobystin, MD lecturer, department of internal disease propedeutics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119881, Russian Federation

Phone: (499) 248-3512

E-mail: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>

The article was received 27.09.2020, accepted for publication 27.10.2020

раты противопоказаны при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, органических стенозах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), тахикардиях. Нитраты (нитроглицерин, нитросорбит и др.) в связи с кардиоваскулярными эффектами и развитием толерантности малоприменимы для длительной терапии билиарной дисфункции. Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.) вызывают релаксацию гладкой мускулатуры, а также многочисленные кардиоваскулярные эффекты, ограничивающие применение этих препаратов в гастроэнтерологической практике проведением лекарственных проб при кардиоспазме или ахалазии кардии. К блокаторам кальциевых каналов можно отнести и селективные препараты (пинаверия бромид), препарат избирательно блокирует потенциал-зависимые кальциевые каналы L-типа гладкой мускулатуры кишечника (лишь 5–10% препарата действует на уровне билиарного тракта) и имеет опосредованные эффекты, связанные с уменьшением внутрипросветного давления, что облегчает пассаж желчи [1]. Ингибиторы фосфодиэстеразы IV типа, например дротаверина хлорид, широко используются для достижения кратковременного спазмолитического эффекта, но малоприменимы для длительного применения из-за побочных эффектов, к которым относят подавление сократительной активности ЖКТ, снижение секреции пищеварительных желез и выраженные системные эффекты. В повседневной клинической практике, для ограничения риска описанных выше нежелательных реакций, важно использовать препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей, такие как гимекромон.

К спазмолитическим препаратам можно отнести и ботулотоксин – мощный ингибитор пресинаптического выделения ацетилхолина, который вводят в сфинктер Одди (СО) для уменьшения давления и улучшения оттока желчи [2]. Инъекция ботулотоксина в СО дает кратковременный эффект (около 8 нед.) и используется в основном не с лечебной, а с диагностической целью – для прогноза эффективности сфинктеротомии [3]. При купировании абдоминальной боли могут также использоваться препараты, модулирующие висцеральную чувствительность и механизмы восприятия боли: антидепрессанты, антагонисты 5-НТ₃-рецепторов, агонисты периферических опиатных рецепторов. Выбор спазмолитика в каждом конкретном случае абдоминальной боли зависит от локализации спазма и выраженности спазмолитического эффекта препарата. В повседневной клинической практике, для ограничения риска описанных выше нежелательных реакций, важно использовать препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей, такие как гимекромон. Препарат Одестон (АО «Адамед Фарма», Польша), действующим веществом которого является гимекромон, относится к группе желчегонных средств. Препарат выпускается в таблетированной форме для перорального применения. Одестон, или 4-метил-умбеллиферон, представляет собой гидрокси-производное кумарина. В форме гликозида, глюкуронида и терпеновых спиртов модифицированный 4-метил-умбеллиферон содержится во многих лекарственных растениях: любистoke (*Levisticum officinale*), ромашке (*Matricaria recutita*), анисе (*Pimpinella anisum*), кори-

андре (*Coriandrum sativum*), но особенно им богаты зонтичные (*Umbelliferae*). Препарат зарегистрирован в России, многих странах Евросоюза для лечения дискинезии желчных путей, купирования билиарной боли, диспепсических явлений благодаря холеретическому эффекту и спазмолитическому действию на билиарные сфинктеры в отсутствие стимуляции сокращения желчного пузыря [4, 5].

Клиническая фармакология гимекромона Фармакодинамика

После поступления из крови в гепатоциты гимекромон связывается с глюкуронидом, диссоциирует, образуя органические анионы. Этот процесс опосредован транспортером органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter – cMOAT) [6], а также благодаря наличию Na⁺-K⁺-АТФазы в составе базолатеральных мембран гепатоцитов. Высокая концентрация анионов создает осмотический градиент между желчью и кровью и обуславливает фильтрацию воды и электролитов в желчные капилляры. Сопрежающее повышение транспорта электролитов и воды лежит в основе холеретического эффекта препарата [6]. Холеретическое действие препарата связано с влиянием на синтез холецистокинина (ХЦК) на различных уровнях билиарного тракта. Гимекромон вызывает дилатацию общего желчного протока (ОЖП), снижает внутрипротоковое давление, выступая в качестве агониста ХЦК [7, 8]. У здоровых добровольцев после пробного завтрака наблюдалось недостоверное увеличение диаметра ОЖП после введения плацебо, тогда как использование гимекромона вызвало расширение холедоха на 36% [7]. Препарат снижает базальное давление СО и пролонгирует время открытия сфинктера, тем самым увеличивая (восстанавливая) пассаж желчи по желчным путям [9–12]. Предположительный механизм селективного спазмолитического действия – увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое СО и желчных протоков [13]. Оксид азота активирует растворимую гуанилатциклазу, что, в свою очередь, инициирует образование молекулы-мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). цГМФ снижает концентрацию Ca²⁺ в клетке, что приводит к расслаблению миоцитов. Благодаря селективному воздействию на гладкомышечные клетки СО и желчных протоков гимекромон не снижает перистальтику ЖКТ и артериальное давление. Несмотря на то, что гимекромон является производным кумарина, он не обладает антикоагулянтными свойствами [14, 15].

Фармакокинетика

При приеме внутрь гимекромон всасывается в тонкой кишке, достигая максимальной концентрации в сыворотке крови через 2–3 ч. В крови он связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет 20,8 ± 11,4 л, период полувыведения – около 1 ч.

Поступая в печень по воротной вене, гимекромон захватывается гепатоцитами транспортным полипептидом органических анионов (organic anions transporting pump – OATP) со стороны синусоидальной мембраны (рис. 1). Считается, что наличие гидроксильной группы в структуре 4-метил-умбеллиферона дает ему преимущество связывания с OATP

Рис. 1. Метаболизм гимекромона в гепатоците.

BSEP – экспортирующая помпа желчных кислот; cMOAT – мультиспецифический транспортер органических анионов, который обеспечивает секрецию гимекромона в желчь; GSHT – транспортирующий пептид глутатиона; MDR1 – Р-гликопротеин множественной лекарственной устойчивости 1-го типа; MDR3 – Р-гликопротеин множественной лекарственной устойчивости 3-го типа; NTCP – котранспортирующий полипептид таурохолат натрия; OATP – транспортный полипептид органических анионов.

Fig. 1. Himecromone metabolism in a hepatocyte.

BSEP – bile salt export pump; cMOAT – canalicular multispecific organic anion transporter, ensuring himecromone secretion into bile; GSHT – glutathione peptide transporter; MDR1 – multidrug resistance P-glycoprotein 1; MDR3 – multidrug resistance P-glycoprotein 3; NTCP – sodium taurocholate co-transporting polypeptide; OATP – organic-anion-transporting polypeptide.

и ускоряет перенос в цитоплазму. Это объясняет низкую системную биодоступность препарата при приеме внутрь (<3%) [6]. В гепатоцитах гимекромон претерпевает конъюгацию с глюкуроновой кислотой с образованием глюкуронидов (90%), а также 4-метилумбеллиферона глюкуронида и 4-метилумбеллиферона сульфата [16, 17]. Глюкуронирование гимекромона катализируется уридин-5-дифосфат-глюкуронилтрансферазами (УДФ-ГТ), которые представляют большое семейство ферментов (более 20 белков), участвующих во второй фазе биотрансформации липофильных ксенобиотиков и эндогенных соединений. УДФ-ГТ расположены во многих тканях организма, однако для биотрансформации препарата наибольшее клиническое значение имеют уридин-5-дифосфоглюкуронилтрансферазы, расположенные в печени и кишечнике [18, 19]. 4-метилумбеллиферона глюкуронид выводится из организма с желчью и мочой [17], а часть включается в enterohepatic рециркуляцию с реабсорбцией метаболитов из кишечника и окончательной элиминацией с мочой [6]. Основные метаболиты, которые выводятся с мочой: 4-метилумбеллиферона глюкуронид (93 ± 4% от введенной дозы) и 4-метилумбеллиферона сульфат (1,4 ± 0,3%) [17]. В неизменном виде в моче обнаруживается <1% от принятой

дозы. В связи с тем, что гимекромон практически не поступает в системный кровоток, а концентрируется в желчи, его спазмолитическое действие выражено именно в отношении билиарных сфинктеров.

Эффекты гимекромона, не связанные со спазмолитической активностью

Гимекромон обладает рядом эффектов, не связанных с его спазмолитическим действием, которые до настоящего времени изучались в основном в экспериментальных работах и могут представлять интерес для расширения возможностей клинического применения препарата в будущем. Так, на фоне применения 4-метилумбеллиферона (27,5–29 мг/кг в сутки) в течение 12 нед. у мышей с гипергликемией и гипертриглицеридемией, которые находились на диете с высоким содержанием жира, наблюдалось снижение уровня триглицеридов, свободных жирных кислот и глюкозы в плазме крови. У животных уменьшалось общее содержание жировой ткани в организме, снижался размер адипоцитов, параллельно с этим повышался уровень адипонектина и активность β-окисления жирных кислот в печени по сравнению с животными, не получавшими гимекромон [20]. Показан протективный эффект препарата в отношении стеатоза печени, была нормализована толерантность к глюкозе, что отсутствовало в контрольной группе. В эксперименте у крыс с сахарным диабетом внутрибрюшинное введение гимекромона в дозе 30 мг/кг в течение 45 дней оказывало действие сопоставимое с эффектом глибенкламида [21]. В работах, выполненных *in vitro*, был показан противоопухолевый эффект умбеллиферонов, способность угнетать ангиогенез и выработку интерлейкина-6 [22].

Кумарины растительного происхождения выступают в роли пищевых антиоксидантов. Введение гимекромона вызывало быстрое увеличение количества активных молекул кислорода, обеспечивало антимикробный эффект в просвете ЖКТ [23]. При этом было обнаружено выраженное повышение общей антиоксидантной защиты, в частности ингибирующей активности супероксидных анионов, и снижение концентрации глутатиона. Повышение активности каталазы (на 50–66%) и глутатион-пероксидазы (на 175%) оказывало защитный эффект против окислительного повреждения тканей пищеварительного тракта. Этим также можно объяснить противоопухолевый механизм гимекромона, связанный с его антиоксидантным эффектом *in vivo* [23]. Кумарин и 7-гидроксикумарин подавляли клеточный рост, останавливая клеточный цикл в фазе G1 в культуре опухолевых клеток рака легких. Кумарины в высоких концентрациях вызвали апоптоз опухолевых клеток и в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами могут использоваться для повышения эффективности терапии немелкоклеточного рака легких [24].

В исследовании Yoshida (2016) оценивали влияние гимекромона на клеточную линию рака поджелудочной железы человека (MIA PaCa-2). Продemonстрирована его способность ингибировать продукцию гиалуроновой кислоты. Препарат уменьшал количество гиалуроновой кислоты в строме опухоли, облегчая проникновение химиотерапевтических препаратов (Рис. 2). По данным электронной микроскопии выявлено, что гимекромон уменьшал межклеточное

Рис. 2. Механизм антифибротического действия гимекромона.

Fig. 2. Mechanism of the antifibrotic effect of hymecromone.

пространство, делал его менее плотным; не оказывал собственного цитотоксического действия [25].

Клиническая эффективность гимекромона в лечении заболеваний желчевыводящих путей

Для лечения заболеваний ЖВП у взрослых пациентов препарат обычно применяется внутрь по 400 мг 3 раза в сутки курсами по 2–3 нед. Клинические исследования эффективности гимекромона показывают, что препарат позволяет купировать симптомы билиарных расстройств, полезен пациентам после разрешения желчной колики и после инструментальных и оперативных вмешательств на ЖП и желчных протоках. Препарат уменьшает выраженность спазма СО, нормализует отток желчи в двенадцатиперстную кишку, снижает исходно повышенный уровень билирубина и трансаминаз в крови. Препарат улучшает течение и исходы у пациентов после острого и хронического холангита, холестаза, послеоперационного периода после холецистэктомии [6].

R.M.Hoffmann et al. (2005) в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном рандомизированном исследовании показали, что пероральное применение препарата в суточной дозе 800 мг на фоне стандартной пищевой нагрузки достоверно увеличивало диаметр ОЖП по сравнению с плацебо ($p < 0,01$) [26]. Содержание неконъюгированных и конъюгированных желчных кислот в сыворотке крови увеличилось после приема стандартного рациона в равной степени во всех группах. По этому показателю не отмечалось статистически значимых различий между гимекромонем и плацебо. По мнению автора, одинаковый уровень желчных кислот как в контроле, так и в опыте на фоне отчетливого статистически значимого расширения ОЖП, вызываемого гимекромонем, указывает на независимый от уровня желчных кислот механизм влияния препарата на секрецию желчи [6].

В клиническом исследовании [27] у пациентов с подпеченочной желтухой, в том числе на фоне холелитиаза, гимекромон вызвал достоверное снижение уровня билирубина в крови. У одного из пациентов отмечалось поступление желчи из большого дуоденального сосочка с отхождением комочков сладжа через 3–8 мин после внутривенного введения гимекромона. Сравнительное исследование гимекромона у 108 пациентов с функциональными расстройствами ЖВП после холецистэктомии и с хроническим холециститом показало полное купирование боли на фоне гиперкинезии ЖП в течение 2–3 нед. у 50% и существенное снижение у остальных. Также наблюдалось уменьшение чувства тяжести и вздутия живота, разрешение имевшихся у пациентов запоров. По данным холецистографии сократимость ЖП на фоне приема гимекромона не отличалась от контрольной группы. У пациентов с постхолецистэктомическим синдромом отмечалось полное купирование боли в животе у 12 из 30 пациентов, у 11 отмечалось значительное улучшение. У пациентов с воспалительными и функциональными расстройствами желчных путей (желчнокаменная болезнь (ЖКБ), холангит, функциональные расстройства ЖВП и СО) при оценке с помощью дуоденального зондирования наблюдалось укорочение времени поступления желчи по ОЖП, уменьшение времени спазма СО и релаксации сфинктера Люткенса [28] при приеме 1200 мг гимекромона в течение 10–16 дней. Также было отмечено увеличение минутного объема поступления печеночной желчи. У части пациентов определялось увеличение объема поступления пузырной желчи фракции В, однако у пациентов с исходным повышенным объемом пузырной желчи было отмечено ее уменьшение. На фоне терапии гимекромонем снижалась активность лейцинаминопептидазы в порциях желчи В и С, а также уменьшалось количество кристаллов холестерина.

В исследовании О.Н.Минушкина (2013) показана эффективность гимекромона в лечении билиарной дисфункции у больных с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ) и ЖКБ. На фоне приема гимекромона внутрь в дозе 200 мг 3 раза в день в течение 3 нед. в группе с ХБХ у 50% пациентов боли купировались к 7-му дню терапии, у 30% – к 14-му дню. У 20% потребовалось увеличение суточной дозы до 400 мг на прием. Таким образом, доза гимекромона 400 мг 3 раза в сутки обладает более выраженным потенциалом в купировании билиарной боли в сравнении с дозой 200 мг. В группе пациентов с ЖКБ боли полностью купированы у 60% к 7-му дню лечения [29]. R.Calabuig показал, что гимекромон эффективно купирует желчную колику у пациентов без холецистолитиаза [30].

Применение гимекромона при билиарном сладже

Гимекромон успешно применяется для повышения эффективности литолитической терапии у пациентов со сладжем желчного пузыря. Установлено более выраженное уменьшение интенсивности боли в правом подреберье у больных, принимающих препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в сочетании с гимекромонам (Одестон), по сравнению с группой, которой проводилась монотерапия УДХК. При изучении сократительной функции ЖП достоверного ее изменения в обеих группах выявлено не было, т.е. сочетанная терапия (УДХК + гимекромон) не повышает сократительную функцию ЖП. Улучшение состояния содержимого ЖП (переход 2-й стадии билиарного сладжа в 1-ю и снижение количества и размера сгустков и взвеси) по данным УЗИ в группе монотерапии УДХК наблюдалось у 81%, в группе УДХК + гимекромон — у 95% пациентов [31].

Показана эффективность и безопасность применения гимекромона (Одестон) при сладже в ЖП у пациентов с билиарным панкреатитом. На фоне монотерапии гимекромонам наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности абдоминальной боли, тошноты, тяжести в животе и вздутия живота. К концу курса терапии Одестоном в дозе по 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед. достоверно повысилось качество жизни пациентов по шкале соматической боли (опросник SF-36) [32].

Применение при функциональных расстройствах желчевыводящих путей

По данным С.Н.Мехтиева (2019), в Северо-Западном регионе России каждая пятая женщина и каждый 15-й мужчина в возрасте старше 20 лет страдают функциональными расстройствами билиарного тракта (K82.8 – Дискинезия желчного пузыря и пузырного протока, согласно МКБ-10) [33]. Важным аспектом эффективного лечения функциональных расстройств билиарного тракта является коррекция факторов риска, диеты и образа жизни пациента. Основные подходы к медикаментозной терапии функциональных билиарных расстройств включают в себя снятие спазма сфинктеров билиарного тракта, изменение реологических свойств желчи, восстановление сократимости желчного пузыря, коррекцию дуоденальной гипертензии и избыточного бактериального роста в верхних отделах тонкой кишки.

Плацебо-контролируемое исследование, включившее 123 пациентов с функциональными расстройствами ЖВП, показало, что прием гимекромона внутрь на протяжении 14 дней оказывает достоверно более выраженное и стойкое купирование билиарной боли и диспепсических симптомов по сравнению с плацебо. К концу курса лечения снижение интенсивности боли составляло 70%, в группе плацебо – 43,8%. Пациенты отмечали хорошую переносимость препарата. Эффективность гимекромона, по заключению врачей, была 88,5% [4].

Лечение пациентов после холецистэктомии

Постхолецистэктомический синдром (ПХЭС) как совокупность многочисленных функциональных и органических расстройств выявляется в среднем у 30% оперированных пациентов [34]. Одной из наиболее частых проблем после холецистэктомии является сохранение или усиление абдоминальной (в том числе билиарного типа) боли. Гимекромон в дозе 1600 мг/сут (800 × 2 раза в день внутрь) в течение 3 нед. у 28 пациентов после холецистэктомии в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании способствовал достоверно более эффективному купированию боли и других гастроэнтерологических симптомов ($p < 0,01$), при том, что в контрольной группе динамики симптомов не наблюдалось [35]. У 50 пациентов после холецистэктомии и холедохотомии с установленными Т-образными дренажами на фоне использования гимекромона отмечалось достоверное снижение объема желчи, поступающей по дренажам, уменьшение активности щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, достоверное снижение потребности в обезболивающих препаратах [36]. У пациентов отмечена нормализация моторики кишечника, разрешение как запоров, так и диареи. Кроме того, выявлено уменьшение литогенности желчи и не зарегистрировано побочных эффектов на препарат [34].

В плацебо-контролируемом исследовании М.Мазур оценивали эффективность гимекромона у 26 пациентов (23 женщины, 3 мужчин) в возрасте 20–88 лет после холецистэктомии по поводу ЖКБ с установленными Т-образными дренажами. Применение гимекромона в дозе 1200 мг/сут в течение 5 дней вызвало достоверное снижение давления в ЖВП у 12 пациентов. При этом у 7 отмечено увеличение объема желчи, а у 5 – снижение. У всех пациентов, которые принимали гимекромон, наблюдали снижение уровня билирубина в сыворотки крови, а у пациентов, получающих плацебо, такой эффект отсутствовал.

Применение гимекромона при дисфункции сфинктера Одди

В исследовании К.Драесе (1980) на 138 пациентах прием гимекромона достоверно снижал давление в СО ($p < 0,001$) за счет увеличения времени открытия сфинктера [37]. Было отмечено, что введение препарата позволяет быстро нормализовать давление СО на фоне спазма, вызванного введением морфина. Препарат оказывает дозозависимый эффект, при этом результаты были сходными как при внутривенном, так и при внутривенозном введении гимекромона. В ходе исследования не отмечено повышения печеночных ферментов. При проведении манометрии СО показано, что

эффект наступает через 60 с после внутривенного введения препарата. После приема 400 мг гимекромона внутрь раскрытие сфинктера было выявлено в 61% случаев, у 7 пациентов из 28 состояние СО не менялось (25%), сокращение наблюдалось в 4 (14%) из 28 случаев [38].

Применение в педиатрии

В настоящее время существует устойчивая тенденция к росту как функциональных, так и органических заболеваний билиарной системы у детей [39]. Несмотря на большое количество латентных форм подобных нарушений, у многих пациентов на первый план выходят боли в животе, подчас – весьма интенсивные, которые могут имитировать картину острого живота. Применение гимекромона в комплексной терапии у детей с билиарными расстройствами (гипермоторной дисфункцией ЖВП, гипофункцией ЖП, недостаточностью СО и ПХЭС) в возрасте от 7 до 15 лет показало высокую эффективность препарата в отношении абдоминальной боли, нарушений стула, вздутия живота; отмечено повышение аппетита и хорошая переносимость терапии, отсутствие аллергических реакций [39, 40]. Препарат назначали в дозе 300 мг/сутки у детей до 10 лет и 600 мг/сутки у детей 11–14 лет в течение 14 дней.

Безопасность

Гимекромон известен с 70-х годов XX века и зарегистрирован более чем в 50 странах мира, поэтому профиль безопасности хорошо изучен и описан как в исследованиях, проводимых на животных, клинических исследованиях, так и в описаниях клинических случаев. Среди данных эффектов наиболее частыми были: диарея, дискомфорт и боли в животе.

Наибольшая длительность применения препарата была описана в исследовании E.Trabucchi et al. (1986), в котором 20 пациентов с дисфункцией ЖВП принимали препарат в дозе 400 мг 3 раза в сутки на протяжении 3 мес. [41]. В этом исследовании, как и во многих других, не было отмечено возникновения побочных эффектов, за исключением редких случаев гиперчувствительности [34]. Один из пациентов автора, мужчина 69 лет, принимал гимекромон по поводу билиарного сладжа на протяжении полутора лет с перерывом на 1 мес., при этом не было отмечено изменений показателей общего и биохимического анализа крови, пациент отмечал хорошую переносимость.

Назначение препарата в двойной дозе (внутри 800 мг 3 раза в день в течение 7 дней) вызвало появление диареи, которая быстро прекратилась после отмены препарата [36]. Частота побочных эффектов парентеральной формы гимекромона, которая в настоящее время не зарегистрирована в России, в несколько раз выше, чем при пероральном приеме [14]. При внутривенном введении 400 мг гимекромона отмечены головокружение и тошнота (у 4 из 8 пациентов), холодный пот (у 2 из 8). После внутривенного введения 800 мг гимекромона добровольцы отмечали появление неприятного вкуса во рту (у 1 из 6), тошноты и головокружения (3 из 6), рвоты (2 из 6).

В большинстве проведенных исследований, в том числе сравнительных и плацебо-контролируемых, отмечена хорошая переносимость препарата у пациентов с ПХЭС и отсутствие его влияния на биохимические показатели крови [35].

В сравнительном исследовании D.Fischer (1980) отмечен лишь один случай снижения артериального давления после внутривенного введения гимекромона у пациента после холецистэктомии [11]. Сравнительное исследование внутривенного и перорального применения препарата проведено в работах J.Mühlig (1983) у 6 пациентов с ПХЭС [8]. В группе, которая получала 20 мг гимекромона внутривенно, было отмечено возникновение кожной сыпи у 3 из 20 пациентов; у 2 пациентов препарат был отменен в связи с возникновением запоров и болей в животе. В группе, которая получала препарат в пероральной форме, наблюдалось лишь чувство тяжести в эпигастрии у 3 из 20 пациентов.

Исследование применения гимекромона у беременных не проводилось. Нет данных о проникновении препарата через плаценту и в молоко, таким образом, у беременных и кормящих женщин препарат может быть применен в том случае, если потенциальная польза превосходит риск для плода и ребенка, что соответствует категории С по классификации FDA [42]. Гимекромон не рекомендован пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, что связано с особенностями фармакокинетики препарата.

Антикоагулянты повышают активность гимекромона. При совместном приеме гимекромона и метоклопрамида происходит снижение действия обоих препаратов.

Заключение

В настоящее время выполнено большое количество исследований, которые показывают эффективность гимекромона в качестве холеретического препарата и селективного спазмолитика, влияющего преимущественно на билиарный тракт, при лечении пациентов с заболеваниями ЖП. Сочетание одновременно желчегонного и селективного спазмолитического действия позволяет отнести гимекромон к препаратам выбора при лечении большинства заболеваний билиарного тракта. Особенность препарата заключается в том, что он практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру других органов, в частности, кровеносной системы. В отличие от желчегонных средств, гимекромон не повышает давления в билиарном тракте, не оказывает существенного влияния на сократимость ЖП, что очень важно у пациентов с ЖКБ. Гимекромон нормализует перистальтику пищеварительного тракта, способствует купированию симптомов диспепсии.

Информация о финансировании

Данный обзор написан при финансовой поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Financial support

This review has been written with the financial support of the pharmaceutical company ZAO «Sotex FarmFirm».

Конфликт интересов

Охлобыстин А.В. принимал участие в открытом неинтервенционном исследовании препарата «Одестон», которое проводилось в ПМГМУ им. И.М.Сеченова в 2015–2016 гг.

Conflict of interests

A.V.Okhlobystin took part in an open label non-interventional study of the drug «Odeston», conducted in the settings of the Sechenov University in 2015–2016.

Литература

1. Ардтаская МД. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения. Фарматека. 2012;2(235):71-7.
2. Bistriz L, Bain VG. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain. World J Gastroenterol. 2006 Jun 28;12(24):3793-802. DOI: 10.3748/wjg.v12.i24.3793
3. Murray WR. Botulinum toxin-induced relaxation of the sphincter of Oddi may select patients with acalculous biliary pain who will benefit from cholecystectomy. Surg Endosc. 2011 Mar;25(3):813-6. DOI: 10.1007/s00464-010-1260-2
4. Abate A, Dimartino V, Spina P, Costa PL, Lombardo C, Santini A, et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. Drugs Exp Clin Res. 2001;27(5-6):223-31.
5. Nagy N, Kuipers HF, Frymoyer AR, Ishak HD, Bollyky JB, Wight TN, et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. Front Immunol. 2015 Mar 23;6:123. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00123
6. Garrett ER, Venitz J, Eberst K, Cerda JJ. Pharmacokinetics and bioavailabilities of hymecromone in human volunteers. Biopharm Drug Dispos. 1993 Jan;14(1):13-39. DOI: 10.1002/bdd.2510140103
7. Krawzak HW, Heistermann HP, Andrejewski K, Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). Int J Clin Pharmacol Ther. 1995 Oct;33(10):569-72.
8. Mühlig J. Hymecromone in postoperative therapy after choledochotomy. MMW, Münchener medizinische Wochenschrift. 1983;125(16):345-7.
9. Казюлин АН. Билиарная боль: особенности, причины, возможности медикаментозной коррекции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;9(121):75-85.
10. Казюлин АН. Маски билиарной дисфункции. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;2(114):71-81.
11. Fischer D, Krumme H. Vergleich der Wirksamkeit von 4-Methylumbelliferon und Hyoscin-N-butylbromid in der Therapie nach Gallenwegseingriffen [Comparison of effectiveness of 4-methylumbelliferone and hyoscine-N-butylbromide in therapy following biliary tract surgery]. Med Welt. 1980 Jun 6;31(23):894-7. German.
12. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. Endoscopy. 1988;20 Suppl 1:171-4.
13. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Шульпекова ЮО, Баранская ЕК, Охлобыстин АВ, Труханов АС, и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(3):63-80.
14. Takeda S, Aburada M. The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. J Pharmacobiodyn. 1981 Sep;4(9):724-34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
15. Tanayama S, Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. Jpn J Pharmacol. 1977 Feb;27(1):71-8. DOI: 10.1254/jjp.27.71
16. Chen J, Pang KS. Effect of flow on first-pass metabolism of drugs: single pass studies on 4-methylumbelliferone conjugation in the serially perfused rat intestine and liver preparations. J Pharmacol Exp Ther. 1997 Jan;280(1):24-31.
17. Mulder GJ, Brouwer S, Weitering JG, Scholtens E, Pang KS. Glucuronidation and sulfation in the rat *in vivo*. The role of the liver and the intestine in the *in vivo* clearance of 4-methylumbelliferone. Biochemical Pharmacology. 1985;34(8):1325-9.
18. Guillemette C, Lévesque É, Rouleau M. Pharmacogenomics of human uridine diphospho-glucuronosyltransferases and clinical implications. Clin Pharmacol Ther. 2014 Sep;96(3):324-39. DOI: 10.1038/clpt.2014.126
19. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. Int J Biochem Cell Biol. 2013 Jun;45(6):1121-32. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.02.019
20. Sim MO, Ham JR, Lee HI, Seo KI, Lee MK. Long-term supplementation of umbelliferone and 4-methylumbelliferone alleviates high-fat diet induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia in mice. Chem Biol Interact. 2014 Jun 5;216:9-16. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.03.003
21. Ramesh B, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. J Med Food. 2006 Winter;9(4):562-6. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.562
22. Piccioni F, Fiore E, Bayo J, Atorrasagasti C, Peixoto E, Rizzo M, et al. 4-methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis. Glycobiology. 2015 Aug;25(8):825-35. DOI: 10.1093/glycob/cwv023
23. Fang Y, Wang H, Zhu W, Wang L, Liu H, Xu X, et al. Antioxidative properties of 4-methylumbelliferone are related to antibacterial activity in the silkworm (*Bombyx mori*) digestive tract. J Comp Physiol B. 2014 Aug;184(6):699-708. DOI: 10.1007/s00360-014-0840-1
24. Lopez-Gonzalez JS, Prado-Garcia H, Aguilar-Cazares D, Molina-Guarneros JA, Morales-Fuentes J, Mandoki JJ. Apoptosis and cell cycle disturbances induced by coumarin and 7-hydroxycoumarin on human lung carcinoma cell lines. Lung Cancer. 2004 Mar;43(3):275-83. DOI: 10.1016/j.lungcan.2003.09.005
25. Yoshida E, Kudo D, Nagase H, Shimoda H, Suto S, Negishi M, et al. Antitumor effects of the hyaluronan inhibitor 4-methylumbelliferone on pancreatic cancer. Oncol Lett. 2016 Oct;12(4):2337-2344. DOI: 10.3892/ol.2016.4930
26. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, Ziegenhagen DJ, Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2005;130(34-35):1938-43.
27. Gehlhoof H, Semler P. Hymecromone in diseases of the bile ducts. MMW, Münchener medizinische Wochenschrift. 1978;120(21):741-2.
28. Adamska-Dyniewska H, Tkaczewski W, Michowicz A, Wichan P. Badania nad farmakokinetyka hymekromonu (Cholestilu) w niektórych chorobach wtroby i dróg żółciowych [Pharmacokinetics of hymecromone (Cholestil) in various liver and biliary tract diseases]. Pol Tyg Lek. 1982 Oct 4;37(37):1085-7. Polish.
29. Мишушкин ОН. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2013(1):11-4.
30. Calabuig R, Castilla M, Pi F, Domingo J, Ramos L, Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 1996;88(11):770-9.
31. Селезнева ЭЯ, Мечетина ТА, Орлова ЮН, Коричева ЕС, Войнован ИН, Безаева ИВ, и др. Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромомом у больных с билиарным сладжем 2-й стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;10(134):94-8.
32. Охлобыстин АВ, Татаркина МА, Охлобыстина ОЗ, Будзинский СА, Павлов ПВ, Лабуть ЛА. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(5):26-35.
33. Мехтиев СН, Мехтиева ОА. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии. Медицинский алфавит. 2019;4(38):9-18. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18
34. Максимов ВА, Бунтин СЕ, Бунтина ВГ, Мысенкова ЕЕ, Самарцев КН. О влиянии гимекромона на моторную функцию билиарного тракта у больных с постхолецистэктомическим синдромом. Лечащий врач. 2008;(2):76-7.
35. Camarri E, Marchettini G. L'imecromone nel trattamento dei sintomi conseguenti a interventi chirurgici delle vie biliari [Hymecromone in the treatment of symptoms following surgery of the bile ducts]. Recenti Prog Med. 1988 May;79(5):198-202. Italian.

36. Walter P, Seidel W. Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1979;50(7):436-40.
37. Draese K, Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschritte der Medizin*. 1980;98(39):1529-33.
38. Ronsse G, Stalport J, Burnon D. Etude de l'action de l'hyméchromone (cantabiline) sur le sphincter d'Oddi [Pharmacodynamic effect of hymecromone on the sphincter of Oddi (author's transl)]. *Acta Gastroenterol Belg*. 1980 Jan-Feb;43(1-3):66-70. French.
39. Харитонов ЛА. Место холеспазмолитиков в консервативной терапии заболеваний билиарного тракта у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;1(173):111-20. DOI: 10.31146/1682-8658-escg-173-1-111-120
40. Малеванная ВА, Алымбаев ЭШ, Кожоназарова ГК. Дисфункции билиарного тракта и их медикаментозная коррекция у детей. *Вестник КГМА*. 2016;(3):51-3.
41. Trabucchi E, Baratti C, Centemero A, Zuin M, Rizzitelli E, Colombo R. Controlled study of the effects of tiropramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(9):541-50.
42. Al-Jedai AH, Balhareth SS, Algain RA. Assessment of foetal risk associated with 93 non-US-FDA approved medications during pregnancy. *Saudi Pharm J*. 2012 Oct;20(4):287-99. DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.006

References

1. Ardatskaya MD. Functional disorders of the biliary tract: problems of diagnosis and treatment. *Farmateka*. 2012;2(235):71-7. (In Russian).
2. Bistriz L, Bain VG. Sphincter of Oddi dysfunction: managing the patient with chronic biliary pain. *World J Gastroenterol*. 2006 Jun 28;12(24):3793-802. DOI: 10.3748/wjg.v12.i24.3793
3. Murray WR. Botulinum toxin-induced relaxation of the sphincter of Oddi may select patients with acalculous biliary pain who will benefit from cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2011 Mar;25(3):813-6. DOI: 10.1007/s00464-010-1260-2
4. Abate A, Dimartino V, Spina P, Costa PL, Lombardo C, Santini A, et al. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5-6):223-31.
5. Nagy N, Kuipers HF, Frymoyer AR, Ishak HD, Bollyky JB, Wight TN, et al. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front Immunol*. 2015 Mar 23;6:123. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00123
6. Garrett ER, Venitz J, Eberst K, Cerda JJ. Pharmacokinetics and bioavailabilities of hymecromone in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos*. 1993 Jan;14(1):13-39. DOI: 10.1002/bdd.2510140103
7. Krawzak HW, Heistermann HP, Andrejewski K, Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1995 Oct;33(10):569-72.
8. Mühlh J. Hymecromone in postoperative therapy after choledochotomy. *MMW, Münchener medizinische Wochenschrift*. 1983;125(16):345-7.
9. Kazyulin AN. Biliary pain: characteristics, causes, medical treatment. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2015;9(121):75-85. (In Russian).
10. Kazyulin AN. Mascs of functional disorders of the biliary tract. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2015;2(114):71-81. (In Russian).
11. Fischer D, Krumme H. Vergleich der Wirksamkeit von 4-Methylumbelliferon und Hyoscin-N-butylbromid in der Therapie nach Gallenwegseingriffen [Comparison of effectiveness of 4-methylumbelliferone and hyoscine-N-butylbromide in therapy following biliary tract surgery]. *Med Welt*. 1980 Jun 6;31(23):894-7. German.

НОВИНКА

ОДЕСТОН ФОРТЕ

**В 2 РАЗА
СИЛЬНЕЕ***

РУ №015046/01

- 1 УВЕЛИЧИВАЕТ ОБРАЗОВАНИЕ И ВЫДЕЛЕНИЕ ЖЕЛЧИ,**
не стимулирует моторику желчного пузыря^{2,3}
- 2 ОКАЗЫВАЕТ СЕЛЕКТИВНОЕ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ,**
направленное только на желчевыводящие пути и сфинктер Одди¹
- 3 УМЕНЬШАЕТ ЗАСТОЙ ЖЕЛЧИ,**
предупреждает кристаллизацию холестерина и образование желчных камней¹

Отпускается
БЕЗ РЕЦЕПТА

Курс
лечения
2 НЕДЕЛИ

Принимать
ЗА 30 МИНУТ
ДО ЕДЫ

1
ТАБЛЕТКА

3
3 раза
В ДЕНЬ

С 18 ЛЕТ

Информация для медицинских и фармацевтических работников.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ОДЕСТОН ФОРТЕ. Регистрационный номер ЛП-006072.
2. Мишушкин О. Н. Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 1. – С. 11-14.
3. Пчелинцев М. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: причины, симптомы, медикаментозное лечение //Врач. – 2012. – № 3. – С. 58-58.

12. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy*. 1988;20 Suppl 1:171-4.
13. Ivashkin VT, Mayev IV, Shulpekova YuO, Baranskaya YK, Okhlobystin AV, Trukhmanov AS, et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63-80. (In Russian).
14. Takeda S, Aburada M. The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1981 Sep;4(9):724-34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
15. Tanayama S, Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jpn J Pharmacol*. 1977 Feb;27(1):71-8. DOI: 10.1254/jjp.27.71
16. Chen J, Pang KS. Effect of flow on first-pass metabolism of drugs: single pass studies on 4-methylumbelliferone conjugation in the serially perfused rat intestine and liver preparations. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Jan;280(1):24-31.
17. Mulder GJ, Brouwer S, Weitering JG, Scholtens E, Pang KS. Glucuronidation and sulfation in the rat *in vivo*. The role of the liver and the intestine in the *in vivo* clearance of 4-methylumbelliferone. *Biochemical Pharmacology*. 1985;34(8):1325-9.
18. Guillemette C, Lévesque É, Rouleau M. Pharmacogenomics of human uridine diphospho-glucuronosyltransferases and clinical implications. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Sep;96(3):324-39. DOI: 10.1038/clpt.2014.126
19. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013 Jun;45(6):1121-32. DOI: 10.1016/j.biocel.2013.02.019
20. Sim MO, Ham JR, Lee HI, Seo KI, Lee MK. Long-term supplementation of umbelliferone and 4-methylumbelliferone alleviates high-fat diet induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia in mice. *Chem Biol Interact*. 2014 Jun 5;216:9-16. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.03.003
21. Ramesh B, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. *J Med Food*. 2006 Winter;9(4):562-6. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.562
22. Piccioni F, Fiore E, Bayo J, Atorrasagasti C, Peixoto E, Rizzo M, et al. 4-methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis. *Glycobiology*. 2015 Aug;25(8):825-35. DOI: 10.1093/glycob/cwv023
23. Fang Y, Wang H, Zhu W, Wang L, Liu H, Xu X, et al. Antioxidative properties of 4-methylumbelliferone are related to antibacterial activity in the silkworm (*Bombyx mori*) digestive tract. *J Comp Physiol B*. 2014 Aug;184(6):699-708. DOI: 10.1007/s00360-014-0840-1
24. Lopez-Gonzalez JS, Prado-Garcia H, Aguilar-Cazares D, Molina-Guarneros JA, Morales-Fuentes J, Mandoki JJ. Apoptosis and cell cycle disturbances induced by coumarin and 7-hydroxycoumarin on human lung carcinoma cell lines. *Lung Cancer*. 2004 Mar;43(3):275-83. DOI: 10.1016/j.lungcan.2003.09.005
25. Yoshida E, Kudo D, Nagase H, Shimoda H, Suto S, Negishi M, et al. Antitumor effects of the hyaluronan inhibitor 4-methylumbelliferone on pancreatic cancer. *Oncol Lett*. 2016 Oct;12(4):2337-2344. DOI: 10.3892/ol.2016.4930
26. Hoffmann RM, Schwarz G, Pohl C, Ziegenhagen DJ, Kruis W. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2005;130(34-35):1938-43.
27. Gehlhoof H, Semler P. Hymecromone in diseases of the bile ducts. *MMW, Munchener medizinische Wochenschrift*. 1978;120(21):741-2.
28. Adamska-Dyniewska H, Tkaczewski W, Michowicz A, Wichan P. Badania nad farmakokinetyką hymekromonu (Cholestilu) w niektórych chorobach wątroby i dróg żółciowych [Pharmacokinetics of hymecromone (Cholestil) in various liver and biliary tract diseases]. *Pol Tyg Lek*. 1982 Oct 4;37(37):1085-7. Polish.
29. Minushkin ON. Biliarnaya disfunktsiya, vybor spazmolitika. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013(1):11-4. (In Russian).
30. Calabuig R, Castilla M, Pi F, Domingo J, Ramos L, Sierra E. Gallbladder dyskinesia in acalculous biliary colic. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*. 1996;88(11):770-9.
31. Selezneva EY, Mechetina TA, Orlova YN, Koricheva ES, Voinovan IN, Bezaeva IV, et al. Comparative research of efficacy of monotherapy with UDCA and the combination of UDCA gimekromonom c in patients with 2 stage of biliary sludge. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2016;10(134):94-8. (In Russian).
32. Okhlobystin AV, Tatarikina MA, Okhlobystina OZ, Budzinskiy SA, Pavlov PV, Labut LA. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(5): 26-35. (In Russian).
33. Mekhtiev SN, Mekhtieva OA. Functional disorders of biliary tract in practice of outpatient specialists: optimal treatment choice. *Medical Alphabet*. 2019;4(38):9-18. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-4-38(413)-9-18 (In Russian).
34. Maksimov VA, Buntin CE, Buntina VG, Mysenkova EE, KN Samartsev. O vliyani gimekromona na motornuyu funktsiyu biliarnogo trakta u bol'nykh s postkholetsistektomicheskimi sindromom. *Lechashchii vrach*. 2008;(2):76-7. (In Russian).
35. Camarri E, Marchettini G. L'imemcomone nel trattamento dei sintomi conseguenti a interventi chirurgici delle vie biliari [Hymecromone in the treatment of symptoms following surgery of the bile ducts]. *Recenti Prog Med*. 1988 May;79(5):198-202. Italian.
36. Walter P, Seidel W. Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin*. 1979;50(7):436-40.
37. Draese K, Hirche H. Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschritte der Medizin*. 1980;98(39):1529-33.
38. Ronse G, Stalport J, Burnon D. Etude de l'action de l'hyméchromone (cantabiline) sur le sphincter d'Oddi [Pharmacodynamic effect of hymecromone on the sphincter of Oddi (author's transl)]. *Acta Gastroenterol Belg*. 1980 Jan-Feb;43(1-3):66-70. French.
39. Kharitonova LA. The place of cholelasmolytics in the conservative treatment of diseases of the biliary tract in children. *Eksperimental'naia i klinicheskaia gastroenterologiya (Experimental and clinical gastroenterology)*. 2020;1(173):111-20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-111-120 (In Russian).
40. Malevannaya VA, Alymbaev ESh, Kozhonazarova GK. Dysfunctions of biliary tract and their medicamentous correction in children. *Bulleten of KSMA*. 2016;(3):51-3. (In Russian).
41. Trabucchi E, Baratti C, Centemero A, Zuin M, Rizzitelli E, Colombo R. Controlled study of the effects of tiopramide on biliary dyskinesia. *Pharmatherapeutica*. 1986;4(9):541-50.
42. Al-Jedai AH, Balhareth SS, Algain RA. Assessment of foetal risk associated with 93 non-US-FDA approved medications during pregnancy. *Saudi Pharm J*. 2012 Oct;20(4):287-99. DOI: 10.1016/j.jsps.2012.05.006

Информация о соавторе:

Уфимцева Анна Константиновна, ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)
Адрес: 119881, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1
Телефон: (499) 248-3512
E-mail: ufimtseva174@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Information about co-author:

Anna K. Ufimtseva, resident, Department of internal disease propedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Address: 1/1 Pogodinskaya str., Moscow, 119881, Russian Federation
Phone: (499) 248-3512
E-mail: ufimtseva174@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>