



# Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан

А.В. Нерсесов<sup>1</sup>, Д.А. Кайбуллаева<sup>1</sup>, В.С. Рахметова<sup>2</sup>, И.А. Лозинская<sup>3</sup>,  
А.К. Курмангалиева<sup>4</sup>, В.С. Аюпова<sup>5</sup>, А.Б. Оразбаева<sup>6</sup>, А.К. Канабаева<sup>7</sup>, Ю.О. Шульпекова<sup>8,\*</sup>

<sup>1</sup> НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова, Алма-Ата, Республика Казахстан

<sup>2</sup> НАО «Медицинский университет города Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>3</sup> КГП «Областная клиническая больница, Караганда» Управления здравоохранения Карагандинской области, Республика Казахстан

<sup>4</sup> Областная клиническая больница, Чимкент, Республика Казахстан

<sup>5</sup> Городская поликлиника № 5, Алма-Ата, Республика Казахстан

<sup>6</sup> Медицинский центр ICLINIC, Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>7</sup> Медицинский центр ТОО «Бета и К», Алма-Ата, Республика Казахстан

<sup>8</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

(Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель.** Настоящее многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проведено с целью получения дополнительных данных об эффективности и безопасности применения препарата гимекромон (Одестон) в повседневной клинической практике. В задачи исследования входили клиническая характеристика пациентов, оценка действия Одестона в лечении билиарной боли и изменении показателей опорожнения желчного пузыря, оценка приверженности к терапии и удовлетворенности эффектом лечения.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось с июля 2020 по апрель 2021 г. на базе 60 исследовательских центров в 4 городах Республики Казахстан. В исследование включали пациентов с наличием показаний к назначению Одестона в соответствии с инструкцией по применению. Были предусмотрены 2 визита пациента и промежуточный контакт по телефону. Для характеристики билиарной боли применялись визуальная аналоговая шкала (ВАШ) и опросник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); также анализировали выраженность сопутствующих симптомов, характер стула, качество жизни по опроснику Short Form Survey-12 (SF-12). В качестве первичного критерия эффективности принята доля случаев снижения выраженности симптомов  $\geq 50\%$ ; вторичного критерия эффективности — доля случаев повышения оценки качества жизни по SF-12  $\geq 10$  баллов. Приверженность к лечению оценена по числу дней приема Одестона. Удовлетворенность лечением оценена по 5 градациям от «полностью удовлетворен», до «полностью не удовлетворен».

**Результаты.** В исследование включены 877 пациентов, 68,2 % женщин и 31,8 % мужчин; средний возраст  $46,0 \pm 14,9$  года. Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 65,3 % пациентов, хронический бескаменный холецистит — 51,4 %, неосложненная желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — 8,9 %, билиарный сладж — 38,4 %, функциональное расстройство сфинктера Одди — 5,3 % пациентов. Доза Одестона назначалась по усмотрению врача. В группе А пациенты получали 600 мг ( $n = 89$ ), в группе В — 1200 мг Одестона в сутки ( $n = 788$ ). В группе В отмечено больше случаев отчетливого влияния боли на повседневную активность. В обеих группах на фоне лечения средние показатели ВАШ уменьшились до 1 балла, первичный критерий эффективности терапии достигнут в группе А у 77,3 %, в группе В — у 79,8 % ( $p < 0,05$ ). В обеих группах отмечено уменьшение доли случаев запора и диареи ( $p < 0,001$ ), повышение средних показателей физического и ментального функционирования ( $p < 0,001$ ), хотя не установлен вторичный критерий эффективности (изменение показателя SF-12  $\geq 10$  баллов). По данным УЗИ, уменьшилась частота выявления билиарного сладжа, отмечено увеличение степени опорожнения желчного пузыря ( $p < 0,001$ ). 77,4 % пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении 21 дня. Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В ( $p = 0,027$ ).

**Выводы.** Установлено влияние билиарной боли на повседневную активность, частое сочетание билиарной боли с другими симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта. Показана достаточно высокая

эффективность Одестона в лечении билиарной боли, коррекции диспепсических расстройств и нарушении стула, более высокая удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность.

**Ключевые слова:** функциональные билиарные расстройства, хронический бескаменный холецистит, билиарная боль, гимекромон

**Конфликт интересов:** Публикация подготовлена при поддержке АО «Адамед Фарма» в Республике Казахстан.

**Для цитирования:** Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С., Оразбаева А.Б., Канабаева А.К., Шульпекова Ю.О. Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

## Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan

Alexander V. Nersesov<sup>1</sup>, Dzhamilya A. Kaybullaeva<sup>1</sup>, Venera S. Rakhmetova<sup>2</sup>, Irina A. Lozinskaya<sup>3</sup>, Asem K. Kurmangalieva<sup>4</sup>, Venera S. Ayupova<sup>5</sup>, Aida B. Orazbaeva<sup>6</sup>, Ayzhan K. Kanabaeva<sup>7</sup>, Yuliya O. Shulpekova<sup>8,\*</sup>

<sup>1</sup> *Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan*

<sup>2</sup> *Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

<sup>3</sup> *Regional Clinical Hospital, Karaganda, Republic of Kazakhstan*

<sup>4</sup> *Regional Clinical Hospital, Chimkent, Republic of Kazakhstan*

<sup>5</sup> *City Outpatient Clinic No. 5, Almaty, Republic of Kazakhstan*

<sup>6</sup> *ICLINIC Medical Centre, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan*

<sup>7</sup> *"Beta i K" Medical Centre LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan*

<sup>8</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*

**Introduction.** This multicentre prospective non-interventional observational study was conducted to obtain additional data about Odeston efficacy and safety in routine clinical practice. The objectives of the study included collection of clinical characteristics of patients, evaluation of Odeston effects in treatment of biliary pain and changes in the gallbladder emptying, evaluation of compliance to therapy, and treatment effect satisfaction.

**Materials and methods.** The study was conducted from July 2020 to April 2021 at the premises of 60 study sites in 4 cities of the Republic of Kazakhstan. Patients having indications for Odeston administration according to the patient leaflet were enrolled. The study included 2 patient visits and an intermediate telephone contact. A visual analogue scale and RAPID questionnaire were used to characterise biliary pain; severity of associated symptoms, bowel habit and a quality of life according the SF-12 were also assessed. A rate of a  $\geq 50\%$  reduction in symptom severity was used as a primary efficacy criterion; a rate of a  $\geq 10$  improvement in the SF-12 quality of life score was used as a secondary efficacy criterion. Compliance to treatment was evaluated using a number of days on Odeston. Treatment satisfaction was assessed using 5 grades.

**Results.** 877 patients, 68.2 % of females and 31.8 % of males, were included in the study; the mean age was  $46.0 \pm 14.9$  years. Primary functional biliary disorder was diagnosed in 65.3 % of patients, chronic non-calculous cholecystitis — 51.4 %, uncomplicated gallbladder disease — in 8.9 %, biliary sludge — 38.4 %, sphincter of Oddi functional disorder — 5.3 % of patients. A dose of Odeston was prescribed at the discretion of the physician. Group A patients received 600 mg ( $n = 89$ ), group B received 1200 mg of Odeston a day ( $n = 788$ ). In group B, an incidence of pronounced pain interference with daily living activities was higher. In both groups, the mean VAS scores were reduced to 1 point on treatment, a primary efficacy criterion was achieved in 77.3 % of patients in group A and in 79.8 % of patients in group B,  $p < 0.05$ . In both groups, a reduction in the incidence of constipation and diarrhea ( $p < 0.001$ ) and an increase in the mean scores of physical and mental functioning were noted ( $p < 0.001$ , though a secondary efficacy criterion was not achieved ( $a \geq 10$  change in the SF-12 score)). A prevalence of ultrasonographic signs of biliary sludge was reduced, and an increased gallbladder emptying was observed ( $p < 0.001$ ). 77.4 % of patients in a total group of patients reported about drug administration for 21 days. A number of patients who were completely satisfied with treatment was higher in group B ( $p = 0.027$ ).

**Conclusions.** It was found that biliary pain interfered with daily living activities and commonly accompanied by other symptoms of gastrointestinal dysmotility. Odeston effectively reduces the severity of biliary pain, corrects dyspeptic disorders and normalizes stool pattern in patients with functional and organic diseases of the biliary system. Treatment satisfaction was higher with a dose of 1200 mg a day, particularly in more pronounced interference of pain with daily living activities.

**Key words:** functional biliary disorders, chronic non-calculous cholecystitis, biliary pain, hymecromone

**Conflict of interests.** The publication was prepared with the support of JSC "Adamed Pharma" in the Republic of Kazakhstan.

**For citation:** Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., Orazbaeva A.B., Kanabaeva A.K., Shulpekova Yu.O. Hymecromone Administration in Real Clinical Practice: Results of the Prospective Multicentre Observational Study in the Republic of Kazakhstan. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(5):34–50. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50>

## Введение

Заболевания желчевыводящих путей — одна из наиболее частых причин обращения пациентов к гастроэнтерологу, терапевту или врачу общей практики.

Частота первичных функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди составляет порядка 5–10 %. Благодаря разработке Римских критериев диагностики функциональных билиарных расстройств [1] взгляд на эту проблему становится более унифицированным. Однако в реальной практике по сей день распространены несколько устаревшие подходы к диагностике и формулировке диагноза (например, «хронический некалькулезный холецистит»), что затрудняет сопоставление данных по распространенности и эффективности лечения билиарных дисфункций. По современным представлениям, в основе возникновения приступов боли при функциональных билиарных расстройствах лежит нарушение оттока желчи вследствие отсутствия нормального расслабления сфинктера пузырного протока и сфинктера Одди и нарушения опорожнения желчного пузыря. Такие изменения объясняют нарушением чувствительности к действию холецистокинина и местных рефлексов, развитием минимального воспаления [2]. Боль может сопровождаться тошнотой и рвотой, но не является классической желчной коликой, свойственной желчнокаменной болезни (ЖКБ). Функциональные билиарные расстройства могут сочетаться с нарушением моторики других органов пищеварения, что объясняет наличие диспепсических симптомов и нарушений функций кишечника у таких пациентов [3, 4].

Частота выявления ЖКБ у евразийского населения составляет порядка 10 %. Хотя в подавляющем большинстве случаев ЖКБ характеризуется неосложненным течением (протекает без приступов механической обструкции желчных путей, колики и острого холецистита), при этом заболевании часто отмечаются диспепсические симптомы, которые можно объяснить нарушением моторики желудочно-кишечного тракта и адекватного желчеотделения в период пищеварения. У пациентов с неосложненной ЖКБ нередко регистрируются вздутие и чувство переполнения в подложечной области после еды, тошнота при употреблении жирной пищи, проявления дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса, повышенное газообразование, возможны нарушения стула [5].

Билиарный сладж рассматривается некоторыми исследователями как начальная стадия ЖКБ, однако в большинстве случаев, вероятнее всего, он представляет собой отдельный синдром — в связи

с отсутствием прогрессирования в 40 % и обратимостью в 40 % случаев. Билиарный сладж связывают с нарушенным опорожнением желчного пузыря в условиях высокой литогенности желчи и гиперпродукции муцина. Билиарная боль при сладже может быть обусловлена нарушением оттока желчи вследствие обструкции кристаллами желчи или нарушения расслабления сфинктеров [6].

Функциональное расстройство сфинктера Одди связывают главным образом с предшествующей холецистэктомией, нарушением пузырно-сфинктерных рефлексов, повышением объемной нагрузки на холедох, прохождением кристаллов желчи. Это заболевание регистрируется примерно у 1,5 % пациентов с удаленным желчным пузырем, значительно чаще у женщин [1, 7].

Поскольку в основе приступов боли при описанных заболеваниях желчных путей, как правило, лежит спазм сфинктеров («функциональная обструкция») или прохождение кристаллов желчи (элементы механической обструкции), для их лечения широко применяются спазмолитики различных классов, иногда в сочетании с препаратами урсодооксихолевой кислоты (УДХК). Для снижения риска системного действия и нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам, наиболее селективно действующим на желчные пути.

Спазмолитиком с высокой селективностью действия на желчные пути является гимекромон (Одестон) — синтетическое производное умбеллиферона, содержащегося во многих лекарственных растениях. При приеме внутрь гимекромон всасывается в начальных отделах тонкой кишки, поступает по воротной вене в печень, где захватывается переносчиком органических анионов 2 (organic anions transporting protein 2, OATP 2) на базолатеральной мембране гепатоцитов. В клетке гимекромон связывается с глюкуроновой кислотой и затем экспортируется в желчь с участием белка множественной лекарственной резистентности 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), сопряженно с секрецией натрия, калия, диффузией воды [8]. Поступая с желчью в начальные отделы тонкой кишки, гимекромон включается в энтерогепатическую циркуляцию (при первом прохождении через печень в системный кровоток поступает не более 3 % действующего вещества). Высокая селективность действия на желчные пути объясняется именно такой особенностью фармакокинетики.

Основной эффект гимекромона (Одестона) — спазмолитический. В клеточных экспериментах показано, что действие гимекромона реализуется в присутствии NO-синтазы, т.е., вероятно,

посредством повышения содержания цГМФ в гладкомышечных клетках [9, 10]. Есть данные о блокирующем влиянии кумариновых производных, к которым по химической структуре относится гимекромон, на кальциевые каналы, сопряженные с ацетилхолиновым рецептором [11]. Препарат не взаимодействует непосредственно с ацетилхолиновыми рецепторами [9].

Эффект гимекромона изучен в клинических и экспериментальных работах, в том числе при функциональных билиарных расстройствах и у перенесших холецистэктомию [12–15]. Опираясь на результаты этих работ, можно заключить, что препарат улучшает отток желчи через сфинктер Одди и эффективно купирует билиарную боль функционального (невоспалительного и неопухолевого) происхождения. Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [16]. Для снижения литогенности желчи и медикаментозного литолиза препарат можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Показан выраженный эффект такой комбинации в лечении билиарного сладжа [17]. В перекрестном плацебо-контролируемом исследовании показан эффект гимекромона в купировании диспепсических расстройств, которые нередко сопровождают заболевания желчевыводящих путей [18].

**Целью настоящего исследования** было изучение опыта применения гимекромона (Одестона, производства АО «Адамед Фарма», Польша, РК-ЛС-5 № 012938 от 26.10.2018 г.) практическими врачами Республики Казахстан с целью конкретизации данных об эффективности и безопасности применения препарата.

**В задачи исследования** входила оценка спазмолитического эффекта препарата Одестон в купировании билиарной боли у клинически разнородных групп пациентов, оценка приверженности пациентов к терапии и удовлетворенности эффектом лечения через 21 день от начала терапии.

## Материалы и методы

Исследование построено как многоцентровое проспективное неинтервенционное наблюдательное и проводилось в период с июля 2020 по апрель 2021 года на базе 60 исследовательских центров в 4 крупных городах Республики Казахстан: Нур-Султане, Алма-Ате, Караганде, Чимкенте. Протокол соответствовал приказам министра здравоохранения Республики Казахстан № 142 от 2 апреля 2018 года «Об утверждении Правил проведения доклинических (неклинических) исследований, клинических исследований, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики *in vitro*, а также требований к доклиническим и клиническим базам», № ҚР ДСМ-310/2020 от 21 декабря 2020 года «Об утверждении правил проведения биомедицинских

исследований и требований к исследовательским центрам», Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Исследование получило одобрение Центральной комиссии по биоэтике при Министерстве здравоохранения Республики Казахстан (выписка из Протокола № 8 от 29 июня 2020 года), локальных этических комиссий медицинских организаций, принимавших участие в данном клиническом исследовании. Список врачей-исследователей (врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов) генерировался случайным образом.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет, у которых имелись показания к назначению препарата Одестон (гимекромон) в соответствии с инструкцией по применению: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, вторичная дисфункция желчевыводящих путей на фоне неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа, хронического бескаменного холецистита, функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктоми (в части случаев формулировалось как «постхолецистэктомический синдром»).

В исследование не включались пациенты с наличием противопоказаний, перечисленных в инструкции по медицинскому применению препарата Одестон (гиперчувствительность к препарату, непроходимость желчевыводящих путей; почечная/печеночная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника, язвенная болезнь, гемофилия), страдающие холангитом, декомпенсированным сахарным диабетом, беременные или кормящие женщины, злоупотребляющие алкоголем и психотропными веществами, с обострением психических заболеваний и любого хронического заболевания, требующим неотложных мероприятий; наличием заболеваний или отклонений по данным лабораторного и инструментального обследования, которые, по мнению врача, могли повлиять на безопасность лечения или приверженность пациента к приему Одестона или потребовать назначения запрещенных в исследовании препаратов; а также пациенты, участвовавшие в других клинических испытаниях в течение 3 месяцев до включения в данное исследование.

К *запрещенной* в ходе исследования *терапии* относились морфин и другие опиоидные анальгетики, прокинетики, спазмолитики других классов (включая нитраты, блокаторы кальциевых каналов, миотропные спазмолитики, антихолинэргические препараты), непрямые антикоагулянты. Другие препараты, включая УДХК и антисекреторные средства, относились к разрешенной терапии.

В ходе исследования были предусмотрены этап отбора, совпадающий с визитом 1, последующий визит 2 и промежуточный контакт с пациентом по телефону (рис. 1). Для оценки выраженности билиарной боли применялась 10-балльная

визуальная аналоговая шкала (ВАШ), в которой 0 баллов соответствует полное отсутствие боли, 10 баллов — максимальная интенсивность боли; пациент должен обозначить интенсивность испытываемых им приступов боли в правом подреберье в течение 1 минуты. Влияние боли на повседневную активность оценивалось по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data), в котором  $\leq 5$  баллов соответствуют отсутствию заметного влияния боли на повседневную активность, 6–10 баллов указывают на небольшое ограничение активности, 11–20 баллов — на умеренное ограничение активности,  $\geq 21$  балла — на выраженное ограничение активности. Кроме того, анализировали выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) по пятибалльной шкале Ликерта, качество жизни по опроснику SF-12 (Short Form Survey-12), консистенцию кала по Бристольской шкале форм кала.

В качестве *первичного критерия эффективности* принята доля пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли и других симптомов  $\geq 50$  % от исходного уровня, а также улучшение ультразвуковых параметров, характеризующих состояние желчевыводящих путей. *Вторичный критерий эффективности* подразумевал оценку доли пациентов с клинически значимым ( $\geq 10$  баллов) повышением оценки качества жизни по шкале SF-12.

*Приверженность к лечению* оценивалась на основании опроса пациента (по числу дней приема Одестона). В качестве критерия высокой приверженности к лечению принято выполнение  $\geq 90$  % 21-дневной продолжительности терапии. *Удовлетворенность* пациента лечением оценивали по 5 градациям: «полностью удовлетворен (а)», «скорее удовлетворен (а)», «отсутствие как удовлетворенности, так и неудовлетворенности», «скорее не удовлетворен (а)», «полностью не удовлетворен (а)».

*На визите 1* врач-исследователь принимал решение о включении в исследование (отбор пациентов) на основании имеющихся клинических данных и показаний к назначению Одестона — первичных функциональных билиарных расстройств или дисфункции желчевыводящих путей в рамках неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа. При постановке диагноза первичных функциональных билиарных расстройств лечащие врачи опирались на критерии диагностики, представленные в IV Римском консенсусе [1]. У пациентов оценивались такие факторы, как статус курения, наличие психоэмоциональных расстройств; у женщин регистрировались цикличность менструального цикла/менопауза, прием контрацептивов, заместительной гормональной терапии. Также на визите 1 регистрировались демографические характеристики, основные физиологические показатели (вес, рост, ИМТ, температура тела). Для оценки

билиарной боли применялись объективные инструменты: 10-балльная ВАШ, а также влияние боли на повседневную активность по опроснику RAPID (Routine Assessment of Patient Index Data). Также применялся опросник для оценки качества жизни SF-12 (Short Form Survey-12). Выраженность сопутствующих симптомов (изжога, горечь во рту, тошнота, вздутие, боль в животе) оценивали по семибалльной шкале Ликерта, консистенцию кала — по Бристольской шкале. Регистрировалась сопутствующая терапия и результаты предшествующего лабораторного исследования: общего и биохимического анализа крови с оценкой активности АСТ, АЛТ, ЩФ, уровня билирубина, глюкозы, липидных фракций. Для объективизации результата терапии в отсутствие желчных камней применялось ультразвуковое исследование с желчегонным завтраком: оценка степени опорожнения желчного пузыря через 10, 15, 30 мин.

Пациенту назначали лечение Одестонам в дозе 200 или 400 мг 3 раза в день за полчаса до еды (600 или 1200 мг в сутки) на 21 день (в соответствии с локальной инструкцией по медицинскому применению препарата). Вопрос о дозировке Одестона решался по усмотрению врача-исследователя, главным образом, исходя из выраженности боли и степени ее влияния на повседневную активность.

*Промежуточный контакт* с пациентом по телефону происходил на  $10 \pm 5$  дней от момента начала приема Одестона. При этом регистрировались факты продолжения или прекращения приема препарата и возможные нежелательные явления (НЯ).

*На визите 2* («окончание терапии» — день  $21 \pm 5$ ) лечение Одестона прекращалось. На этом визите регистрировались именно те случаи, в которых продолжительность терапии составила 21 день. Проводилось физикальное исследование пациента, оценивались жалобы, выраженность билиарной боли по ВАШ, сопутствующие симптомы, консистенция кала, сопутствующая терапия, возможные НЯ, заполнялся опросник SF-12. Оценивались приверженность пациента к лечению по опросу пациента (по числу дней приема Одестона), а также удовлетворенность пациента лечением. У пациентов, завершивших прием Одестона по рекомендуемой схеме ( $21 \pm 5$  дней), проводилась повторная ультразвуковая оценка функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей с желчегонным завтраком.

*Статистическая обработка.* Для сравнения результатов в двух группах для непрерывных переменных использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок; для изучения статистической связи между схемой лечения и статусом курения применяли хи-квадрат тест; для изучения статистической связи между схемой лечения и всех номинальных переменных — частотный анализ сравнения долей (процентов) посредством точного критерия Фишера. Обработка данных и все

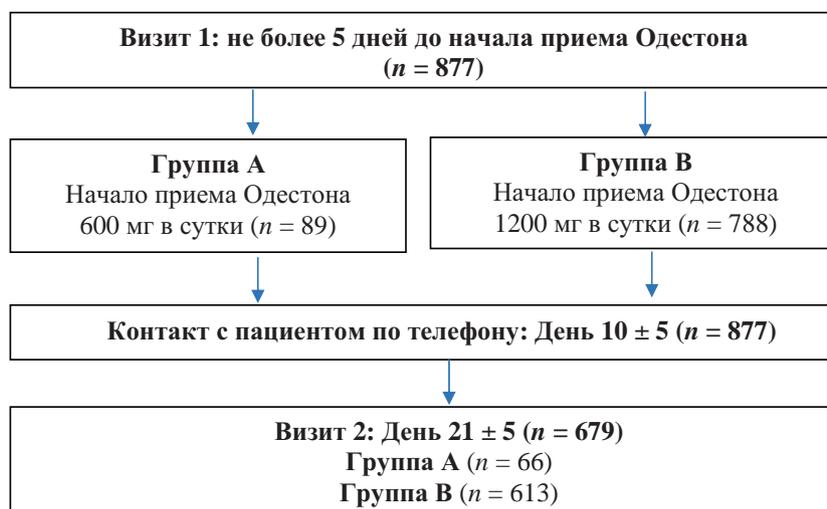


Рис. 1. Движение пациентов в ходе исследования

статистические расчеты по данному протоколу проводились с использованием статистического пакета SAS-9.4

Всего были отобраны для участия в исследовании 877 пациентов (рис. 1). Исходя из назначенной дозы Одестона все пациенты были распределены в две группы: группу А — получавших 600 мг Одестона в сутки ( $n = 89$ ) и группу В — получавших 1200 мг Одестона в сутки ( $n = 788$ ). Результаты лечения и наблюдения этих пациентов использовали для анализа эффективности, безопасности и приверженности к терапии.

## Результаты исследования

**Демографическая и клиническая характеристика исследуемых групп.** В исследование включены 877 пациентов, из них 598 (68,2 %) женщин и 279 (31,8 %) мужчин, средний возраст пациентов составил  $46,0 \pm 14,9$  года. Пациенты курировались амбулаторно врачами общей практики и терапевтами (в 77 % случаев) и гастроэнтерологами (в 23 % случаев).

Диагноз первичного функционального билиарного расстройства установлен у 573 (65,3 %) пациентов, хронический бескаменный холецистит с дисфункцией билиарного тракта — у 451 (51,4 %), неосложненная ЖКБ с дисфункцией билиарного тракта — у 77 (8,9 %), билиарный сладж — у 337 (38,4 %), функциональное расстройство сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант постхолецистэктомического синдрома (ПХЭС)) — у 47 (5,3 %) пациентов.

Таким образом, в значительной доле случаев у пациентов было установлено сочетание заболеваний или синдромов, в большинстве случаев — сочетание «первичного функционального билиарного расстройства» и «хронического некалькулезного холецистита», а также «билиарного сладжа». Такие ситуации могли быть обусловлены наличием

ранее уже существовавшего в медицинской документации диагноза «хронический некалькулезный холецистит» или выявлением билиарного сладжа при очередном обследовании.

При анализе социального положения установлено, что 744 (84,8 %) пациента состояли в браке и 133 (15,2 %) не имели супруга на момент проведения исследования. У 502 (57,2 %) пациентов было высшее образование, у 370 (41,9 %) — неоконченное высшее или среднее специальное. В зависимости от характера трудовой деятельности участники исследования распределились следующим образом: нетяжелым физическим трудом занимались 306 (34,9 %), среднетяжелым и тяжелым физическим трудом — 93 (10,6 %) и 11 (1,3 %), соответственно и умственным трудом — 467 (53,2 %) пациентов. На момент участия в исследовании активными курильщиками были 126 (14,4 %), курили в прошлом 132 (15,1 %) и не курившими никогда были 619 (70,6 %) пациентов.

178 (29,7 %) женщин были в периоде менопаузы, у 420 (70,3 %) менструальный цикл был сохранен. Контрацептивные препараты и заместительную гормональную терапию принимали, соответственно, 38 и 12 женщин (6,4 и 1,4 % в общей группе пациентов).

Наличие психических заболеваний (шизофрении, тревожных и депрессивных, когнитивных расстройств) установлено у 20 (2,3 %) участников.

Предшествующую терапию (более чем за 3 недели до включения в настоящее исследование) гимекромонам получали 137 (15,6 %), миотропными спазмолитиками пользовались 557 (63,5 %), холинолитическими средствами — 81 (9,2 %), урсодоэксихолеовой кислотой — 277 (31,6 %), нестероидными противовоспалительными средствами — 195 (22,2 %), опиоидными анальгетиками — 14 (1,6 %), антибактериальными препаратами — 133 (15,2 %) пациента.

В связи с наличием приступов билиарной боли и диспепсических расстройств всем пациентам на визите 1 была назначена терапия Одестонем; вопрос о дозировке 600 или 1200 мг в сутки решался самостоятельно лечащим врачом, было рекомендовано принимать препарат в течение 21 дня.

С целью сравнения эффективности и безопасности двух режимов лечения Одестонем были выделены 2 группы пациентов: получавшие гимекромон в дозе 200 мг 3 раза в день (группа А,  $n = 89$ ) и в дозе 400 мг 3 раза в день (группа В,  $n = 788$ ). Таким образом, Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг — в 89,9 % случаев. Группы были сопоставимы по возрасту и полу пациентов (группа А: средний возраст  $46,6 \pm 16,1$  года, мужчин 28 (31,5 %); группа В: средний возраст  $46,0 \pm 14,8$  года, мужчин 251 (31,9 %),  $p < 0,05$ ). Между группами не было достоверных различий по статусу курения, частоте психических расстройств ( $p < 0,05$ ). Подавляющая часть пациентов в обеих группах занималась умственным или нетяжелым физическим трудом ( $n = 773$  (88,1 %)). Также не установлено значимых различий по гормональному статусу у женщин: цикличности менструального цикла, менопаузе, приему контрацептивов и заместительной гормональной терапии ( $p = 0,786, 0,102, 0,344, 1,0$  соответственно). Не отмечено различий и по характеру лечения за предшествующий год: приему гимекромона ( $p = 0,646$ ), урсодеоксихолевой кислоты ( $p = 0,279$ ), спазмолитиков ( $p = 0,203$ ), холинолитиков ( $p = 0,080$ ), нестероидных противовоспалительных препаратов ( $p = 0,106$ ), антибактериальных препаратов ( $p = 0,436$ ). Средний индекс массы тела пациентов составлял  $25,3 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. Ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) установлено

у 91 (10,4 %) пациента: в группе А у 11 (12,4 %), в группе В у 80 (10,2 %) пациентов, без существенного различия ( $p = 0,468$ ).

Нозологическая структура, отражающая показания к назначению гимекромона (Одестона) в группах А и В на визите 1, представлена на рисунке 2. В группе А достоверно чаще регистрировались диагнозы первичного функционального билиарного расстройства, дисфункции билиарного тракта в рамках ЖКБ и дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии ( $p < 0,001, < 0,001$  и  $0,021$  соответственно).

**Сопутствующая терапия.** Частота назначения сопутствующей терапии одновременно с лечением Одестонем представлена в таблице 1. В подавляющем большинстве случаев пациенты уже получали препарат, к которому Одестон был добавлен. Различия заключались в достоверно более частом назначении урсодеоксихолевой кислоты пациентам группы А.

Перед началом терапии гимекромонам (визит 1) выраженность билиарной боли при оценке по ВАШ соответствовала в среднем 5 баллам в обеих группах (рис. 3).

Влияние билиарной боли на ежедневную активность оценивалось согласно шкале RAPID. Обнаружено значительное преобладание в группе А более легких случаев, при которых боль не оказывала влияния на повседневную активность (1-я степень), тогда как в группе В было значительно больше случаев отчетливого влияния боли (2-я и 3-я степень),  $p < 0,001$  (рис. 4).

Помимо билиарной боли, у пациентов отмечались сопутствующие диспепсические проявления, свидетельствующие о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта

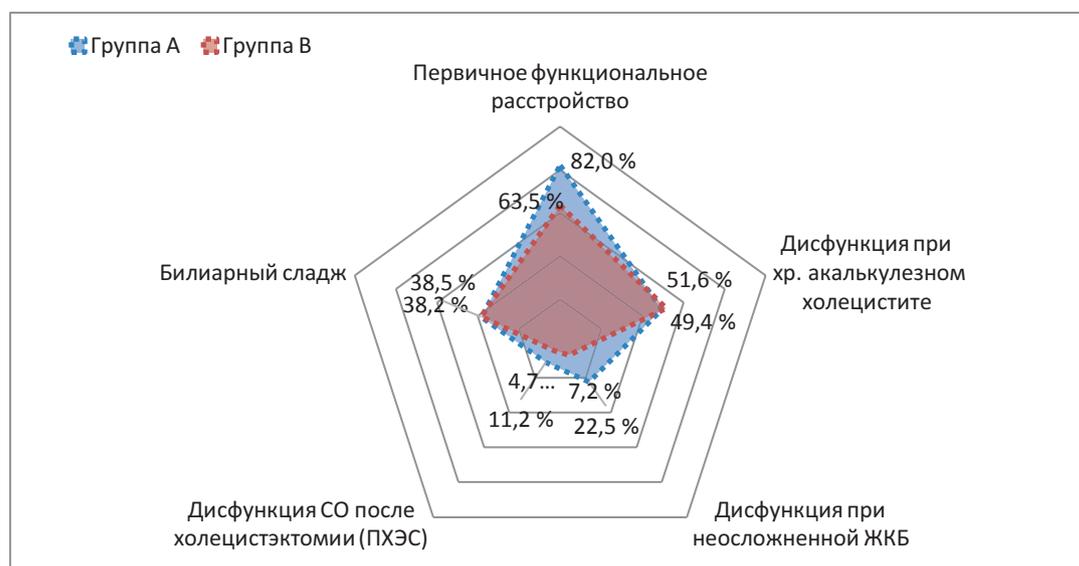


Рис. 2. Структура показаний к назначению Одестона в группах А и В. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов — участников исследования. Голубым цветом обозначена группа А, красным — группа В

Таблица 1. Сопутствующая терапия

Сопутствующее лечение	Группа А (n = 89)	Группа 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 H <sub>2</sub> -рецепторов или ингибитор протонной помпы)	22 (24,7 %)	156 (19,8 %)	0,268
Другое	20 (22,5 %)	199 (25,3 %)	0,608

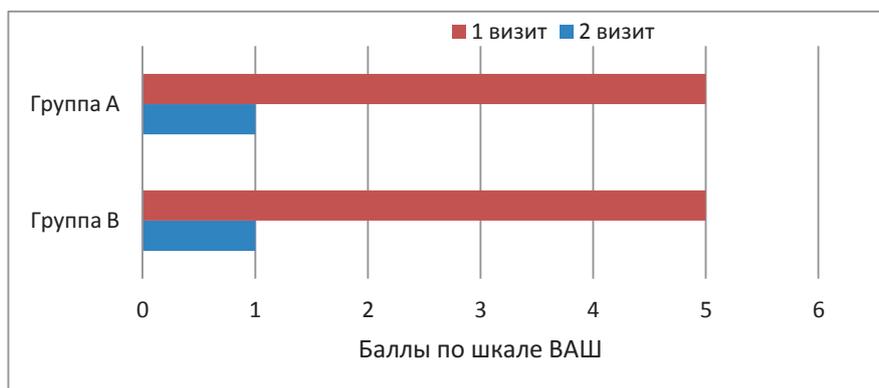


Рис. 3. Динамика средних показателей выраженности билиарной боли по ВАШ в группах А и В. На диаграмме обозначены средние показатели выраженности билиарной боли по ВАШ на визите 1 (обозначено красным) и визите 2 (обозначено синим)

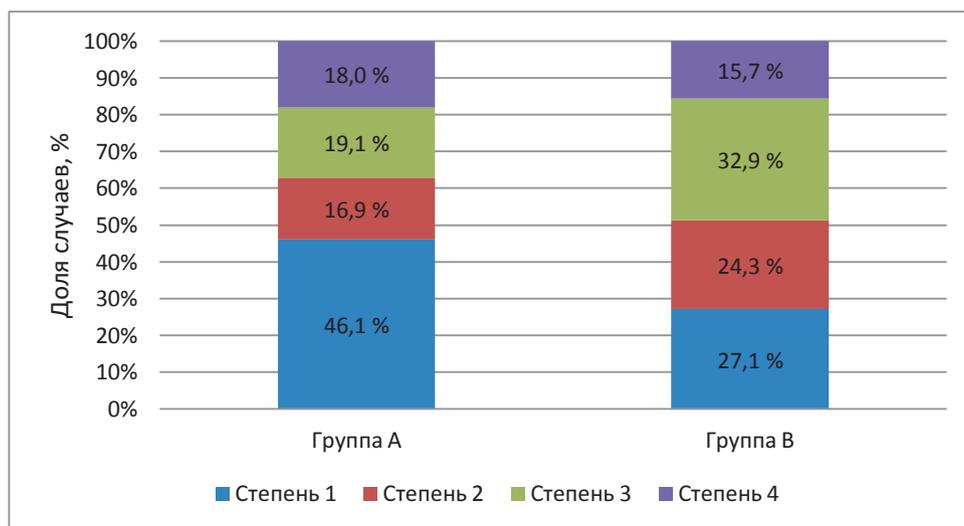


Рис. 4. Распределение показателей RAPID в группах А и В на визите 1. На диаграммах представлены доли случаев с различной степенью влияния билиарной боли на повседневную активность. 1-я степень влияния (наименьшая, соответствующая 0–5 баллам) обозначена синим, 2-я степень, соответствующая 6–10 баллам, — красным, 3-я степень, соответствующая 11–20 баллам — зеленым, 4-я степень (максимальная,  $\geq 21$  балла) — фиолетовым цветом

(нередко обозначающиеся как «симптомы билиарной диспепсии»). Исходная выраженность подобных симптомов в группах А и В представлена на рисунке 5. В группе В отмечалась достоверно более высокая доля пациентов, которых беспокоила выраженная горечь во рту (оцениваемая

в 3–5 баллов,  $p = 0,022$ ). При сравнении выраженности других симптомов — вздутия живота, тошноты, изжоги, абдоминальной боли различия между группами были незначительными.

Характер стула оценивался по Бристольской шкале (рис. 6). Нормальная консистенция стула

до начала терапии Одестоном отмечалась только у трети пациентов в обеих группах. Частота неоформленного стула и запора в группах А и В существенно не различалась.

У большинства пациентов в самом начале лечения исследованы показатели общего и биохимического анализов крови. В группе В отмечено достоверно более высокое содержание лейкоцитов, хотя средний показатель соответствовал норме ( $7,3 \pm 2,7$  против  $5,9 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ), а также более высокая активность щелочной фосфатазы ( $42,6 \pm 41,0$  против  $64,7 \pm 48,1$ ,  $p < 0,001$ ), гамма-глутамилтранспептидазы ( $21,7 \pm 23,3$  против  $31,9 \pm 17,6$ ,  $p < 0,001$ ), конъюгированного билирубина ( $5,5 \pm 5,4$  против  $7,7 \pm 7,2$ ,  $p = 0,014$ ) и неконъюгированного билирубина ( $7,4 \pm 7,5$  против  $9,2 \pm 6,2$ ,  $p = 0,029$ ). У отдельных пациентов выявлялось небольшое повышение конъюгированного билирубина, однако признаки механической обструкции отсутствовали. При оценке липидного состава сыворотки крови в группе В установлены более высокие уровни ЛПНП ( $1,8 \pm 1,3$  против  $2,5 \pm 1,7$ ,  $p = 0,001$ ) и ЛПВП ( $1,4 \pm 2,1$  против  $1,7 \pm 0,9$ ,  $p = 0,019$ ). При исследовании показателей гликемии и липидного спектра в зависимости

от нозологической формы установлено более высокое содержание триглицеридов, ЛПНП и ЛПВП у пациентов с вторичной билиарной дисфункцией (на фоне хронического бескаменного холецистита, ЖКБ, сладжа и после холецистэктомии по поводу ЖКБ) в сравнении с пациентами с первичной дисфункцией (рис. 7).

**Результаты УЗИ печени и желчных путей и ультразвуковой холецистографии.** На визите 1 результаты УЗИ оценивались в 877 случаях. 48 пациентам без желчных камней (группа А – пациентов 7 (14,6 %), группа В – пациентов 41 (85,4 %)) проведена ультразвуковая холецистография на визитах 1 и 2. Исходно у 29 (60,4 %) отмечалась повышенная эхогенность печени и у 13 (27,1 %) – неоднородная эхоструктура, у 12 (25 %) – обеднение сосудистого рисунка. Всем пациентам с билиарным сладжем одновременно с Одестоном назначалась урсодеооксиголевая кислота. У значительной части пациентов (66,7 %) в общей группе отмечались явления эхонеоднородности желчи и билиарный сладж (рис. 8).

**Результаты лечения Одестоном.** На визите 2 часть пациентов выбыла из анализа в связи с преждевременной самостоятельной отменой

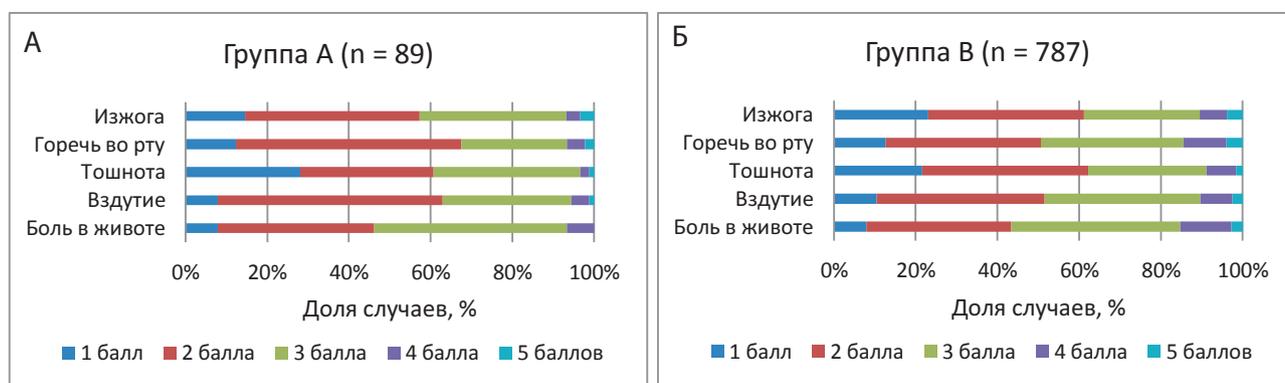


Рис. 5. Распределение степени выраженности диспепсических проявлений, свидетельствующих о нарушении моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта («билиарной диспепсии») в баллах по шкале Ликерта в группах А и В на визите 1: А – в группе А, Б – в группе В

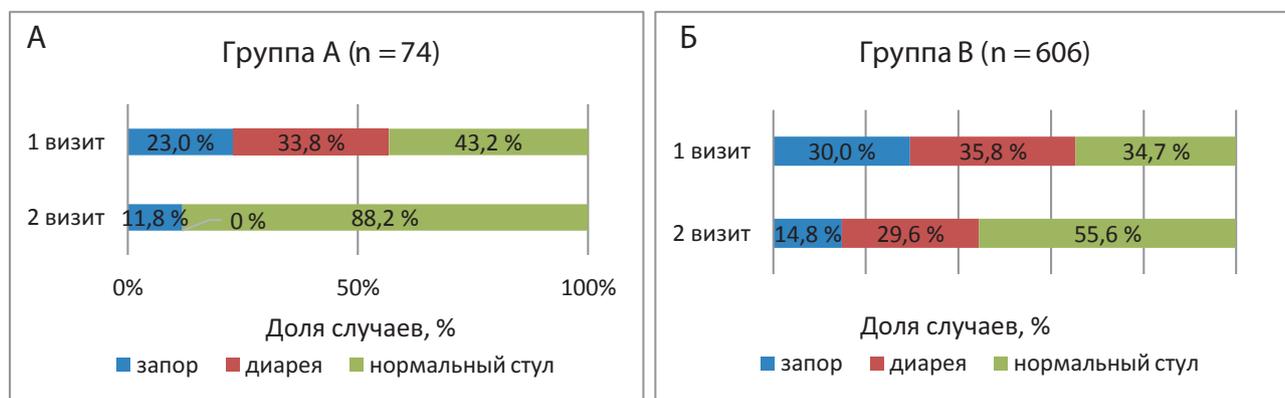


Рис. 6. Изменение долей случаев нормального стула, запора и диареи на фоне приема гимекромона в исследуемых группах: А – в группе А, Б – в группе В

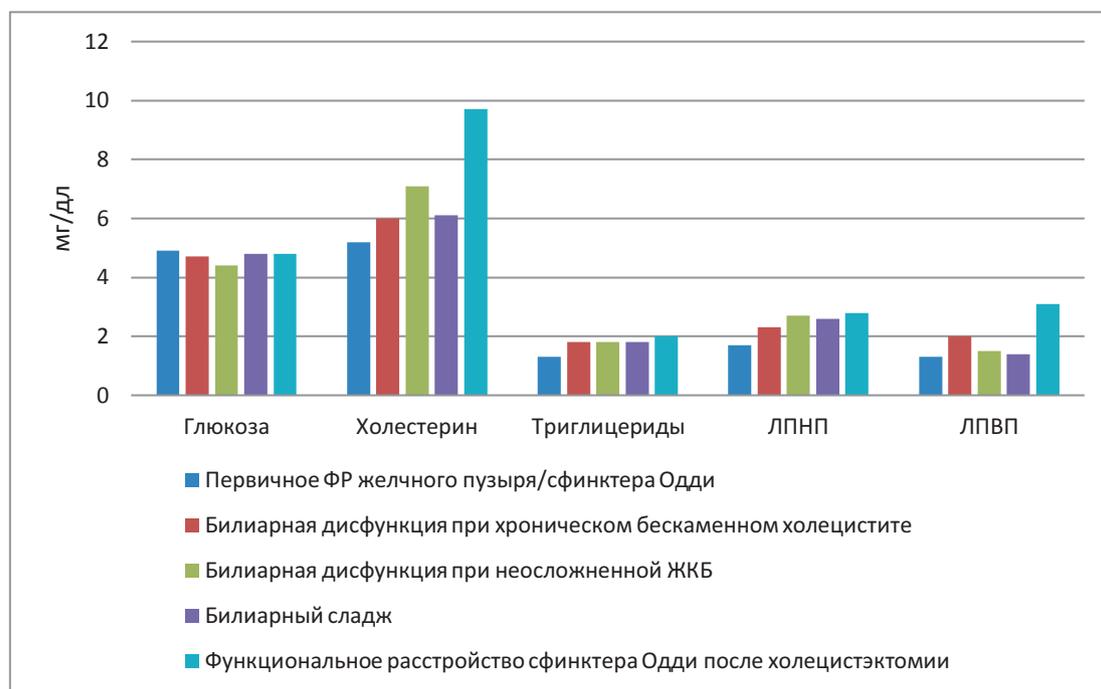


Рис. 7. Показатели гликемии и липидного спектра сыворотки крови при различных заболеваниях желчевыводящих путей в общей группе пациентов ( $n = 877$ )

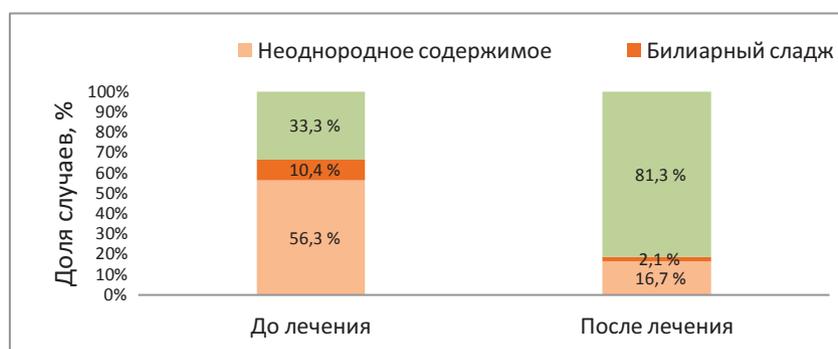


Рис. 8. Результаты оценки однородности желчи в общей группе на фоне лечения ( $n = 48$ ). Представлены доли случаев выявления однородной, неоднородной желчи, явного билиарного сладжа

Одестона. Число пациентов в группе А уменьшилось до 66 (74,2 % от первоначального), в группе В — до 613 (77,8 % от первоначального). По сравнению с визитом 1 (рис. 2) нозологическая структура групп не претерпела принципиальных изменений, и в группе А доля случаев первичного функционального билиарного расстройства и билиарной дисфункции в рамках неосложненной ЖКБ оставалась значительно выше ( $p = 0,001$ , рис. 9).

На визите 2 средняя оценка выраженности билиарной боли по ВАШ в обеих группах уменьшилась до 1 балла ( $p < 0,001$  по сравнению с исходными показателями в каждой группе) (рис. 3). Соответственно, в общей группе также наблюдалось достоверное уменьшение выраженности боли по ВАШ с  $5 \pm 1$  до  $1 \pm 2$  балла ( $p < 0,001$ ). Анализ изменений показателей ВАШ имел особое

значение, так как *первичный критерий эффективности терапии* подразумевал оценку доли пациентов, у которых достигнуто снижение выраженности боли по данной шкале  $\geq 50$  % от исходного уровня. В группе А этот показатель составил 51 (77,3 %), в группе В — 482 (79,8 %),  $p < 0,05$ . В отдельных случаях зарегистрировано повышение показателя ВАШ на 1–2 балла: в группе А — у 5 (7,6 %) пациентов, в группе В — у 11 (1,8 %) пациентов.

На фоне лечения гимекроном отмечено достоверное уменьшение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики желудочно-кишечного тракта (рис. 10).

Наряду с этим отмечены благоприятные изменения характера стула с уменьшением относительной доли случаев запора и диареи (рис. 6,

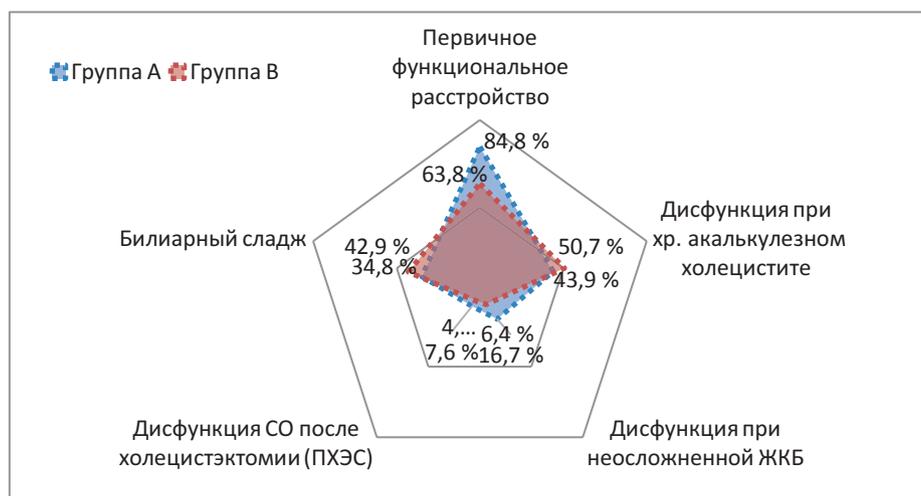


Рис. 9. Нозологическая структура групп А и В на визите 2. На диаграмме обозначены доли случаев различных заболеваний желчевыводящих путей у пациентов. Голубым цветом обозначена группа А, красным — группа В



Рис. 10. Изменение средних показателей выраженности симптомов, свидетельствующих о нарушении моторики органов пищеварения, в группах А и В на фоне лечения гимекрономом в баллах по шкале Ликерта: А — в группе А, Б — в группе В. \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,05$

$p < 0,001$  для обеих групп). В общей группе частота случаев диареи в течение 21 дня терапии уменьшилась с 35,6 до 25,6 %, запора — с 28,8 до 14,4 % ( $p < 0,001$ ) (рис. 6).

На фоне лечения в общей группе пациентов отмечены достоверные изменения характера содержимого желчного пузыря по данным УЗИ (рис. 8): значительное уменьшение частоты выявления билиарного сладжа и неоднородности желчи. Значимого изменения эхогенности печени, сосудистого рисунка, степени однородности паренхимы не отмечено ( $p > 0,05$ ).

48 пациентов, которым проводилась УЗ-холецистография на визитах 1 и 2, принимали также урсодеоксихолевую кислоту. Показатели ультразвуковой холецистографии представлены на рисунке 11. При сравнении показателей на визитах 1 и 2 в общей группе пациентов было отмечено достоверное снижение объема желчного пузыря натощак ( $p < 0,001$ ) и степени его опорожнения (в %) через 10 мин после приема желчегонного

завтрака ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о восстановлении его эвакуаторно- моторной функции. Значимых различий между группами не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

На визитах 1 и 2 проводился анализ показателей опросника SF-12 (табл. 2). На фоне лечения отмечено достоверное повышение средних показателей физического и ментального функционирования в обеих группах ( $p < 0,001$ , табл. 2).

Однако клинически значимого повышения оценки качества жизни по шкале SF-12 (изменения  $\geq 10$  баллов) не было отмечено ни в одной из групп. Таким образом, в ходе настоящего исследования не удалось установить *вторичный критерий эффективности*.

*Приверженность к 21-дневному курсу терапии.* 679 (77,4 %) пациентов общей группы сообщили о приеме препарата на протяжении рекомендованного 21 дня. Между группами А и В не оказалось существенных различий (74,2 % против 77,8 %,  $p = 0,425$ ). У пациентов, которые

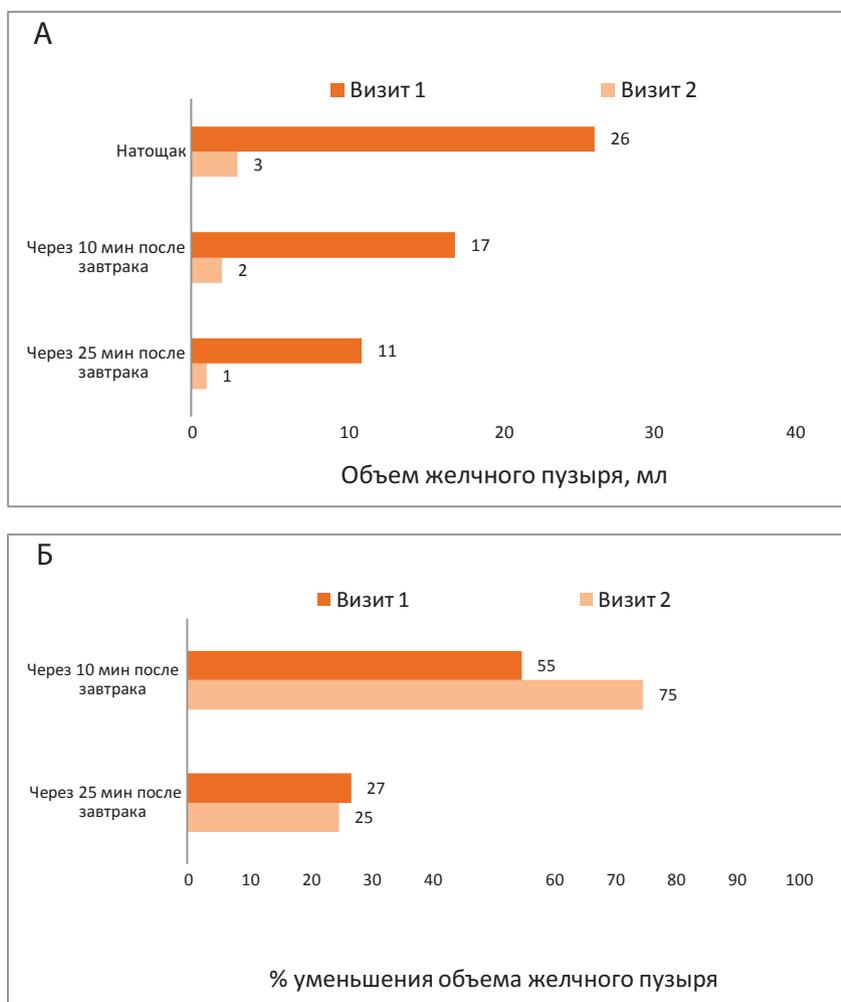


Рис. 11. Изменения показателей холецистографии в ходе лечения (А — объем, мл, Б — степень сокращения, %)

Таблица 2. Показатели опросника SF-12 в группах А и В (общая  $n = 636$ )

		Визит 1	Визит 2	$p$
		$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$	
Группа А	Показатель физического функционирования	$55,98 \pm 0,83$	$56,54 \pm 0,46$	<0,001
	Показатель ментального функционирования	$60,39 \pm 1,17$	$60,88 \pm 0,86$	<0,001
Группа В	Показатель физического функционирования	$55,57 \pm 0,85$	$56,42 \pm 0,48$	<0,001
	Показатель ментального функционирования	$60,37 \pm 1,02$	$60,96 \pm 0,85$	<0,001

ранее уже принимали Одестон, приверженность к полному курсу терапии оказалась достоверно выше: в общей группе 84,6 % против 76,1 % ( $p = 0,026$ ), в группе В 85,6 % против 76,3 % ( $p = 0,025$ ); в группе А значимых различий не отмечено.

*Удовлетворенность пациентов лечением.* Данные по оценке удовлетворенности лечением получены у 675 (77 %) пациентов в общей группе. Подавляющее большинство пациентов в общей группе и в отдельно взятых

группах А и В оценили удовлетворенность лечением как «полную». Количество пациентов, полностью удовлетворенных лечением, было больше в группе В (83,10 % против 69,70 %,  $p = 0,027$ ) (рис. 12).

На рисунке 13 представлено распределение оценок «полностью удовлетворен (а)» и «скорее удовлетворен (а)» в группах А и В в зависимости от исходных показателей RAPID. Исходно, согласно RAPID, в группе В отмечалась более высокая



Рис. 12. Показатели удовлетворенности лечением пациентов в группах А и В, представленные в долях оценок

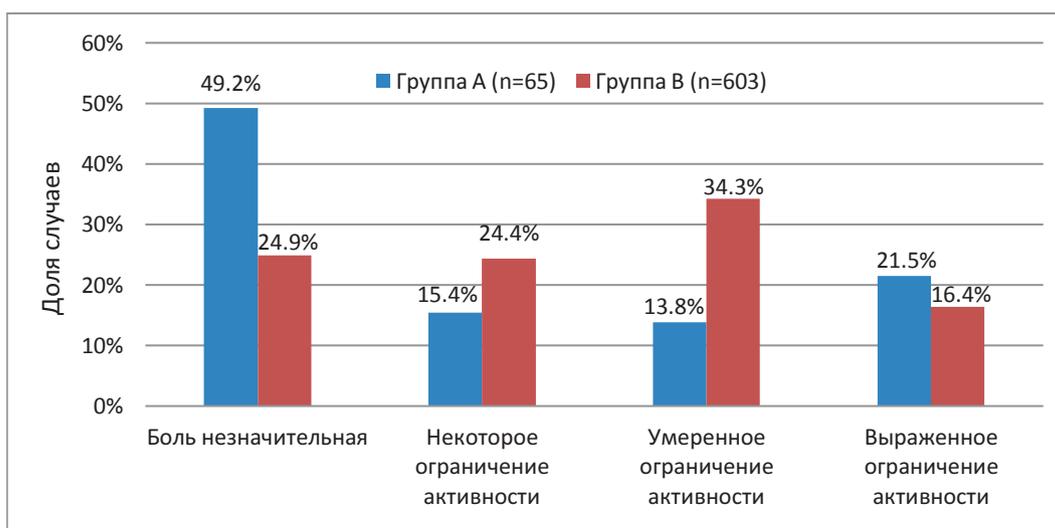


Рис. 13. Распределение всех случаев оценки степени удовлетворенности лечением как «полностью удовлетворен (а)» и «скорее удовлетворен (а)» в зависимости от показателей RAPID

доля случаев с умеренным влиянием боли на повседневную активность, примерно в пропорции 1,7:1 к группе А (рис. 4). Оценка удовлетворенности результатом лечения демонстрирует высокую эффективность Одестона в дозе 1200 мг в сутки у таких пациентов: доля удовлетворенных лечением примерно в 2,6 раза выше к группе В ( $p < 0,005$ ).

В обеих группах показатели полной удовлетворенности лечением были выше в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у пациентов с хроническим бескаменным холециститом» ( $p = 0,034$ ) и ниже — в случае диагноза «дисфункция билиарного тракта у пациентов с неосложненной ЖКБ» ( $p = 0,029$ ).

## Обсуждение полученных результатов

Заболевания желчевыводящий путей — одни из самых распространенных в повседневной практике врача; важное место в лечении билиарной боли и сопутствующих диспепсических проявлений занимают спазмолитические препараты. Преимущество гимекромона (Одестона) обусловлено особенностями его фармакокинетики с преимущественным накоплением в желчи и селективностью действия на гладкомышечные клетки желчевыводящих путей.

Основной целью проведенного проспективного неинтервенционного наблюдательного

исследования было изучение опыта применения гимекромона (Одестона) врачей Казахстана с целью конкретизации эффективности его спазмолитического действия в условиях повседневной клинической практики. Показания к назначению препарата в исследовании формулировались согласно официальной инструкции: первичное функциональное расстройство желчного пузыря или сфинктера Одди, дисфункция билиарного тракта у пациентов с хроническим бескаменным холециститом, неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем, дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии. Здесь следует отметить, что четкие диагностические критерии хронического холецистита не разработаны и в повседневной практике основная масса случаев, при которых пациентам устанавливается диагноз «хронический бескаменный холецистит», по сути, может соответствовать первичному функциональному расстройству желчного пузыря (син. «акалькулезная холецистопатия») [1]. Необходимо также упомянуть, что дисфункция сфинктера Одди после холецистэктомии часто обозначается лечащими врачами обобщенным термином «постхолецистэктомический синдром». Одной из задач настоящего исследования было составление наиболее типичного «портрета пациента», которому врачи назначают гимекромон — спазмолитик, селективно действующий на желчные пути.

Отбор пациентов для участия в исследовании происходил в условиях рутинной клинической практики. Препарат назначался в тех случаях, когда лечащий врач считал это целесообразным, критерии включения полностью соответствовали показаниям к назначению препарата, а критерии невключения были максимально приближены к тем условиям, при которых в реальной практике препарат не назначается. В качестве врачей-исследователей выступали практикующие врачи, работающие в привычных им условиях и выразившие согласие принимать участие в работе, что сводит к минимуму вероятность искажения результата.

На визите 1 в исследование были включены 877 пациентов. Перед началом терапии у пациентов регистрировались приступы билиарной боли, а также различные жалобы, происхождение которых логично объяснить нарушением функции верхних отделов пищеварительного тракта (изжога, горечь во рту, вздутие) и кишечника (нарушения стула по типу диареи или запора, хроническая рецидивирующая боль в животе неотчетливой локализации). Часть пациентов ранее уже получала терапию препаратом Одестон, в том числе в комбинации в урсодоксихолевой кислотой. Диагноз функционального расстройства, неосложненной ЖКБ, билиарного сладжа устанавливался по клиническим данным и данным ранее проведенного обследования [19, 20]. Основной вклад в структуру показаний к назначению гимекромона вносили первичные функциональные расстройства и билиарная дисфункция при хроническом бескаменном холецистите (как

упомянуто, эти случаи также могут соответствовать первичным функциональным расстройствам). В существенной части случаев (порядка 30 %) пациентам устанавливали наличие сочетанных заболеваний/синдромов, отражающих заболевание желчных путей. К наиболее частым сочетаниям отнесены «Первичное функциональное билиарное расстройство» и «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита», а также «Дисфункция билиарного тракта на фоне хронического бескаменного холецистита» и «Билиарный сладж». Такие сочетания объясняются не только действительным сочетанием (например, билиарного сладжа), но своеобразным дублированием диагнозов (например, первичного функционального расстройства и дисфункции при некалькулезном холецистите). Такие особенности отражают проблемы реальной практики, в которой еще недостаточно укоренилась единая терминология и единые представления о клинической картине различных заболеваний желчных путей.

Основная масса пациентов была среднего возраста. Такие характеристики, как достаточная высокая частота курения, одинокое проживание, занятие преимущественно умственным трудом у участников исследования, в общем представляют «портрет» современного городского жителя, который в силу особенностей образа жизни может быть особенно подвержен развитию билиарной дисфункции.

Врачи-исследователи самостоятельно принимали решение о выборе дозы Одестона. Таким образом, было выделено две группы пациентов — получавших терапию гимекромона в дозе 600 мг в сутки ( $n = 89$ ) и получавших препарат в дозе 1200 мг в сутки ( $n = 788$ ). Всем пациентам было рекомендовано принимать препарат в течение 21 дня. На этом этапе следует отметить, что Одестон в суточной дозе 600 мг был назначен в 10,1 % случаев, в дозе 1200 мг — в 89,9 % случаев. Таким образом, врачи примерно в 9 раз чаще отдавали предпочтение назначению более высокой дозы гимекромона. Решение о выборе той или иной дозы, по-видимому, не зависело от типа заболевания, поскольку между группами А и В не наблюдалось существенных различий в структуре показаний к назначению Одестона. Наличие в анамнезе указаний на предшествующий прием Одестона или урсодоксихолевой кислоты также не оказывало влияния на выбор более низкой или более высокой дозы препарата. Однако с учетом того, что в группе А частота сопутствующей терапии урсодоксихолевой кислотой была достоверно выше, чем в группе В (72,2 % против 52,2 %), можно предположить, что одновременный прием урсодоксихолевой кислоты — это тот фактор, который мог повлиять на решение врача назначить более низкую дозу Одестона.

По шкале RAPID влияние боли на повседневную активность пациента в группах оказалось различным, с превалированием более тяжелых

случаев в группе В. Таким образом, можно заключить, что врачи значительно чаще назначали Одестон в более низкой дозе 600 мг в сутки в случаях, когда боль не оказывала значимого влияния на повседневную активность. Более высокая доза 1200 мг в сутки назначалась при более значимом влиянии боли. Исходя из анализа показателей удовлетворенности лечением можно сделать вывод, что для лечения пациентов с умеренным влиянием боли на повседневную активность доза Одестона 1200 мг была оптимальной. Отмечена тенденция к более высокой эффективности препарата в случае отсутствия желчных камней.

В задачи исследования входила также оценка изменения клинических и ультразвуковых симптомов на фоне лечения, влияния на качество жизни, изучение приверженности к 21-дневной терапии и удовлетворенности пациентов лечением. Исходно выраженность боли по ВАШ была умеренной (средний показатель соответствовал 5 баллам), что можно считать типичным для билиарной боли вследствие спазма, но без механической обструкции. На фоне лечения отмечено достоверное снижение выраженности боли по ВАШ, но без существенных различий между группами, получавшими Одестон в разной дозировке.

Показано отчетливое положительное влияние Одестона на другие симптомы (диспепсию, нарушения стула), свидетельствующие о нарушении функций органов пищеварения. Такой эффект можно объяснить не только улучшением оттока желчи в 12-перстную кишку, но и спазмолитическим влиянием гимекромона на проксимальные отделы тонкой кишки. Вероятно, комбинация спазмолитического и умеренного холеретического действия оптимизируют начальные этапы пищеварения, что способствует исчезновению симптомов диспепсии и нормализации стула. Важно отметить, что в группе В, в которой гимекромон назначался в суточной дозе 1200 мг, несмотря на потенциальную возможность развития диареи вследствие холеретического действия препарата, доля пациентов с неоформленным стулом, наоборот, уменьшилась. Можно предположить, что это связано с положительным влиянием препарата на моторику начального отдела кишечника.

По данным УЗ-холецистографии, выполненной у 48 пациентов, получены данные, свидетельствующие о восстановлении эвакуаторно-моторной функции желчного пузыря на фоне приема гимекромона. Исходя из механизмов действия препарата можно предположить, что такой эффект

обусловлен спазмолитическим влиянием на сфинктеры желчевыводящих путей и устранением «функциональной обструкции» желчеоттока.

Согласно опросу пациентов в группе А продолжительность приема гимекромона соответствовала рекомендованной 21-дневной продолжительности у 66 (74,2 %) пациентов, в группе В – у 613 (77,8 %) пациентов (различие не достоверно,  $p = 0,425$ ). Можно заключить, что хотя приверженность к лечению в обеих группах не достигла идеального показателя  $\geq 90$  %, в целом, учитывая достаточно большую продолжительность лечения (21 день), приверженность была близка к 80 % и не зависела от дозировки. Остальные пациенты не придерживались рекомендованной продолжительности в силу различных причин, не связанных с плохой переносимостью препарата.

Пациенты обеих групп продемонстрировали высокую степень удовлетворенности лечением, при этом доля пациентов, полностью удовлетворенных лечением, была больше среди принимавших 1200 мг гимекромона в сутки, у которых исходно отмечалась более выраженная боль на повседневную активность.

Таким образом, результаты представленного наблюдательного исследования позволили выявить некоторые особенности ведения пациентов с билиарной дисфункцией: необходимость предоставления врачам в рамках клинических рекомендаций международной принятой диагностической терминологии, различную степень влияния билиарной боли на повседневную активность – от легкой до выраженной, частое сочетание билиарной боли с симптомами нарушения моторики пищеварительного тракта (горечь во рту, метеоризм, вздутие живота, диарея, запор и др.), достаточно высокую эффективность применения спазмолитика гимекромона, обладающего селективным действием на желчные пути, большую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность, а также возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсodeоксихолевой кислотой.

Казахстан – крупное экономически развитое государство, медицинские традиции которого остаются тесно исторически связанными с российскими. Общая структура заболеваемости населения также близка к таковой в Российской Федерации. Поэтому представленный опыт, несомненно, полезен врачам обеих стран.

### Литература / References

1. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
2. Dias I.H.K., Milic I., Heiss C., Ademowo O.S., Polidori M.C., Devitt A., Griffiths H.R. Inflammation, Lipid (Per)oxidation, and Redox Regulation. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(3):166–90. DOI: 10.1089/ars.2020.8022
3. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. The Prevalence and Impact of Overlapping Rome IV-Diagnosed Functional Gastrointestinal Disorders on Somatization, Quality of Life, and Healthcare Utilization: A Cross-Sectional General Population Study in Three Countries. *Am J Gastroenterol*. 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., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine* (Baltimore). 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
5. Latenstein C.S.S., de Jong J.J., Eppink J.J., Lantinga M.A., van Laarhoven C.J.H.M., de Reuver P.R., Drenth J.P.H. Prevalence of dyspepsia in patients with cholecystolithiasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(8):928–34. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001463
6. Abeysuriya V., Deen K.I., Navarathne N.M. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2010;9(3):248–53.
7. Zackria R., Lopez R.A. Postcholecystectomy Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
8. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1981;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
9. Lee W.H., Fujiwara M. Spasmodic action of 4-methylumbelliferone in isolated guinea-pig's gallbladder. *Jpn J Pharmacol*. 1971;21(6):827–9. DOI: 10.1254/jjp.21.827
10. Ahmad T., Shah A.J., Roberts R. Mechanisms mediating the vasodilatory effects of juglone in porcine isolated coronary artery. *Eur J Pharmacol*. 2020;866:172815. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.172815
11. Najmanová I., Doseděl M., Hrdina R., Anzenbacher P., Filipký T., Říha M., Mladěnka P. Cardiovascular effects of coumarins besides their antioxidant activity. *Curr Top Med Chem*. 2015;15(9):830–49. DOI: 10.2174/1568026615666150220112437
12. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., 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.
13. Walter P., Seidel W. Untersuchungen über die Wirkung von-4-Methyl-umbelliferon (Hymecromon) bei Patienten nach operativer Revision der Gallenwege [Studies on the effect of 4-methyl-umbelliferon (Hymecromone) in patients following surgical revision of the biliary pathways]. *Chirurg*. 1979;50(7):436–40.
14. Draese K., Hirche H. Pharmakologische Beeinflussung der Sphincter Oddi-Motorik. Postoperative Elektromanometrie der Gallenwege [Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts]. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33.
15. Quaranta S., Rossetti S., Camarri E. Studio clinico in doppia cecità tra imercromone e placebo nei disordini motori delle vie biliari dopo colecistectomia [Double-blind clinical study on hymecromone and placebo in motor disorders of the bile ducts after cholecystectomy]. *Clin Ter*. 1984;108(6):513–7.
16. Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med Wochenschr*. 2005;130:1938–43.
17. Охлобыстин А.В., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Будзинский С.А., Павлов П.В., Лабуть Л.А. Эффективность применения препарата гимекромон при билиарном панкреатите. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2019;29(5):26–35. [Okhlobystin A.V., Tatarskaya M.A., Okhlobystina O.Z., Budzinskiy S.A., Pavlov P.V., Labut L.A. Hymecromone Efficacy in the Treatment of Biliary Pancreatitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2019;29(5):26–35 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-26-35
18. Coccia G., Michetti P., Rossetti S., Dodero M. Studio a doppia cecità cross-over tra l'imercromone ed il placebo nel trattamento della sindrome dispeptica [Double-blind cross-over study of imercromone and placebo in the treatment of dyspeptic syndrome]. *Minerva Dietol Gastroenterol*. 1985;31(2):293–8.
19. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2016;26(3):64–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Shulpekova Yu.O., Trukhmanov A.S., et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(3):64–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80
20. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Y.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2018;28(3):63–80 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

### Сведения об авторах

**Нерсесов Александр Витальевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова.  
 Контактная информация: alexander.nersesov@gmail.com;  
 г. Алма-Ата, ул. Айтеке би, д. 120.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

**Кайбуллаева Джамиля Ахтановна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии НАО «Казахский национальный медицинский университет» имени С.Д. Асфендиярова.  
 Контактная информация: kaibullaev@mail.ru;  
 г. Алма-Ата, ул. Толе би, д. 94.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

**Рахметова Венера Саметовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет города Астана».  
 Контактная информация: venerarakhmetova@gmail.com;  
 г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, д. 49а.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

### Information about the authors

**Alexander V. Nersesov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.  
 Contact information: alexander.nersesov@gmail.com;  
 Almaty, Ayteke bi str., 120.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8601-3966>

**Dzhamilya A. Kaybullaeva** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Gastroenterology, Asfendiyarov Kazakh National Medical University.  
 Contact information: kaibullaev@mail.ru;  
 Almaty, Tole bi str., 94.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0783-4441>

**Venera S. Rakhmetova** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine, Astana Medical University.  
 Contact information: venerarakhmetova@gmail.com;  
 Nur-Sultan, Beybitshilik str., 49-A.  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5721-6409>

**Лозинская Ирина Анатольевна** — врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы, заведующая патологическим центром КПП «Областная клиническая больница». Контактная информация: lozinskay@gmail.com; г. Караганда, ул. Ерубаевой, д. 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4075-1728>

**Курмангалиева Асем Кенесбековна** — врач-гастроэнтеролог областной клинической больницы. Контактная информация: asemkenesbek@mail.ru; г. Чимкент, ул. Майлы Кожа, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

**Аюпова Венера Саматовна** — врач-гастроэнтеролог городской поликлиники № 5. Контактная информация: Almaty.hep@mail.ru; г. Алма-Ата, ул. Макаатаева, д. 141. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

**Оразбаева Аида Бекайдаровна** — врач-гастроэнтеролог, врач-инфекционист медицинского центра «ICLINIC». Контактная информация: aida.oralbayeva18@gmail.com; г. Нур-Султан, ул. Мангилик Ел, д. 37. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

**Канабаева Айжан Кенисбековна** — врач-гастроэнтеролог медицинского центра ТОО «Бета и К». Контактная информация: aizhan.kanabaeva@mail.ru; г. Алма-Ата, микрорайон Коктем 3, д. 17. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

**Шульпекова Юлия Олеговна\*** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет). Контактная информация: shulpekova\_yu\_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

**Irina A. Lozinskaya** — Physician (gastroenterology), Head of Pathology Centre, Regional Clinical Hospital. Contact information: lozinskay@gmail.com; Karaganda, Erubaevoy str., 15. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4075-1728>

**Asem K. Kurmangalieva** — Physician (gastroenterology), Regional Clinical Hospital. Contact information: asemkenesbek@mail.ru; Chimkent, Mayly Kozha str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0658-701X>

**Venera S. Ayupova** — Physician (gastroenterology), City Out-patient Clinic No. 5. Contact information: Almaty.hep@mail.ru; Almaty, Makataeva str., 141. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9861-6273>

**Aida B. Orazbaeva** — Physician (gastroenterology, infectious), ICLINIC Medical Centre. Contact information: aida.oralbayeva18@gmail.com; Nur-Sultan, Mangilik El str., 37. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0529-1583>

**Ayzhan K. Kanabaeva** — Physician (gastroenterology), “Beta i K” Medical Centre LLP. Contact information: aizhan.kanabaeva@mail.ru; Almaty, Koktem 3 mikrorayon, 17. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8178-182X>

**Yuliya O. Shulpekova\*** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova\_yu\_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Поступила: 20.08.2021 Принята: 21.09.2021 Опубликовано: 15.11.2021  
Submitted: 20.08.2021 Accepted: 21.09.2021 Published: 15.11.2021

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author