ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

РЕМЕДИУМ ГРУППА

# медицинский совет

2021 | №5

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET




# ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

GASTROENTEROLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110

Оригинальная статья / Original article

# Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди

**С.Н. Мехтиев**[1,2]✉, sabirm@mail.ru
**О.А. Мехтиева**[1,2], olgam-pantera@mail.ru
**З.М. Ибрагимова**[2], ziya.valdman@gmail.com
**М.В. Ухова**[2], meirl_102@mail.ru
**А.В. Волнухин**[3], ORCID: 0000-0001-5113-2108, volnuhin81@gmail.com

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

[2] Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16

[3] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

**Резюме**

**Введение.** Распространенность функциональных билиарных расстройств продолжает увеличиваться при недостаточной эффективности существующих подходов к лечению. Среди них функциональные билиарные расстройства сфинктера Одди составляют не менее 50%.

**Цель.** Изучение эффективности, безопасности и переносимости фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты (Фосфоглив Урсо) в форме капсул у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 32 пациента с диагнозом «функциональные билиарные расстройства сфинктера Одди», установленным в соответствии с Римскими критериями IV пересмотра (2016). Пациенты получали препарат Фосфоглив Урсо (250 мг урсодезоксихолевой кислоты и 35 мг глицирризиновой кислоты) по 1 капсуле 3 р/день в течение 8 нед. До начала лечения всем участникам исследования был проведен стандартный комплекс лабораторных и инструментальных обследований.

**Результаты.** На фоне терапии препаратом Фосфоглив Урсо было зафиксировано статистически значимое снижение распространенности билиарной боли до 48,3% ($p < 0,001$); интенсивной билиарной боли до 11,4% ($p < 0,0001$); интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале до 1,7 ± 0,9 см ($p < 0,0001$). Активность аланинаминотрансферазы достоверно снизилась до 34,0 ± 4,0 Ед/л ($p < 0,001$). Была отмечена тенденция к уменьшению диаметра холедоха до 0,57 ± 0,01 см. Эффективность лечения была оценена пациентами как очень хорошая и хорошая в 83,4% случаев. Профиль безопасности был оценен как благоприятный, а переносимость – удовлетворительная.

**Обсуждение.** Полученные результаты превосходили полученные ранее для монотерапии урсодезоксихолевой кислотой и подтверждали данные проведенного ранее исследования III фазы. Рациональность комбинации обусловлена взаимным дополнением и возможным синергизмом фармакологических эффектов глицирризиновой и урсодезоксихолевой кислот.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют рекомендовать назначение препарата Фосфоглив Урсо в комплексной схеме лечения и профилактики функциональных билиарных расстройств сфинктера Одди.

**Ключевые слова:** урсодезоксихолевая кислота, глицирризиновая кислота, функциональные билиарные расстройства, билиарная боль, комплексная терапия

**Для цитирования**: Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., Ухова М.В., Волнухин А.В. Возможности комбинированной терапии у пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди. *Медицинский совет.* 2021;(5):102–110. doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.

**Конфликт интересов**: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter of Oddi disorder

**Sabir N. Mekhtiev**[1,2]✉, sabirm@mail.ru
**Olga A. Mekhtieva**[1,2], olgam-pantera@mail.ru
**Zinab M. Ibragimova**[2], ziya.valdman@gmail.com
**Mariya V. Ukhova**[2], meirl_102@mail.ru
**Artem V. Volnukhin**[3], ORCID: 0000-0001-5113-2108, volnuhin81@gmail.com



© Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Ибрагимова З.М., Ухова М.В., Волнухин А.В., 2021

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia
[2] Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia
[3] Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

**Abstract**
**Introduction.** The prevalence of functional biliary disorders continues to increase with insufficient effectiveness of existing treatment approaches. Among them, functional biliary disorders of sphincter of Oddi account for at least 50%.
**Objective.** To study efficacy, safety and tolerability of a fixed combination of glycyrrhizic acid and ursodeoxycholic acid (Fosfogliv Urso) in capsule form in patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi.
**Materials and Methods.** The study included 32 patients diagnosed with functional biliary sphincter of Oddi disorders established according to the Rome Criteria IV revision (2016). Patients received Fosfogliv Urso (250 mg ursodeoxycholic acid and 35 mg glycyrrhizic acid) 1 capsule 3 times a day for 8 weeks. Prior to treatment, all study participants underwent a standard set of laboratory and instrumental examinations.
**Results.** Against the background of Fosfogliv Urso treatment, statistically significant decrease of biliary pain prevalence up to 48.3% ($p < 0.001$); intense biliary pain up to 11.4% ($p < 0.0001$); intensity of pain syndrome on visual analogue scale down to 1.7 ± 0.9 cm was registered ($p < 0.0001$). Alanine aminotransferase activity significantly decreased to 34.0 ± 4.0 U/L ($p < 0.001$). There was a tendency of choledochal diameter decrease to 0.57 ± 0.01 cm. Treatment efficacy was rated by patients as very good and good in 83.4% of cases. The safety profile was assessed as favorable and tolerability as satisfactory.
**Discussion.** The results obtained were superior to those previously obtained for ursodeoxycholic acid monotherapy and confirmed the data of the previously conducted phase III study. The rationality of the combination is due to the mutual complementation and possible synergism of the pharmacological effects of glycyrrhizinic and ursodeoxycholic acids.
**Conclusion.** The results obtained allow to recommend the prescription of Fosfogliv Urso in the complex scheme of treatment and prophylaxis of functional biliary disorders of sphincter of Oddi.

**Keywords:** ursodeoxycholic acid, glycyrrhizic acid, functional biliary disorders, biliary pain, complex therapy

**For citation:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Ibragimova Z.M., Ukhova M.V., Volnukhin A.V. Possibilities of combined therapy in patients with functional biliary sphincter Oddi disorder. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(5):102–110. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-5-102-110.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Функциональные билиарные расстройства (ФБР) продолжают оставаться одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем современного здравоохранения. С одной стороны, это связано с высокой распространенностью данной группы заболеваний среди населения, которая, по данным ряда авторов, может достигать 20% в популяции и продолжает расти, приводя к потере трудоспособности и снижению качества жизни [1, 2]. С другой – существующие подходы к лечению недостаточно эффективны и не всегда способны обеспечить стойкую ремиссию заболевания, что указывает на необходимость поиска новых лекарственных препаратов, оказывающих комплексное воздействие на известные в настоящее время механизмы развития и прогрессирования данной патологии [2–5].

Особый интерес в этом контексте представляют функциональные расстройства сфинктера Одди (ФРСО). Они могут встречаться у пациентов любого возраста, и их частота в общей популяции составляет 1,5% [6]. В структуре всех ФБР ФРСО имеют удельный вес до 70%, что во многом обусловлено широким применением холецистэктомий [7–10]. Кроме этого, факторами риска развития данной патологии являются хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и печени (гастродуодениты, язвенная болезнь, целиакия, илеит, воспалительные заболевания кишечника, хронические гепатиты), гормональные расстройства (нарушение функции щитовидной железы, сахарный диабет, гиперэстрогенемия), психогенный стресс, кишечные инфекции (лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста, дисбактериоз), пищевая сенсибилизация, алиментарные нарушения, применение лекарственных препаратов, ухудшающих реологические свойства желчи (пероральные контрацептивы, фибраты, цефтриаксон), экзогенные и эндогенные токсические факторы.

Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016), выделяются ФРСО двух типов: билиарные и панкреатические (ФБРСО и ФПРСО) [9]. При этом преобладают ФБРСО, которые диагностируются у пациентов с болями билиарного типа, в т. ч. болями после холецистэктомии, когда камни и другие структурные нарушения гепатобилиарной системы исключены. Подтверждающим критерием ФБРСО является наличие хронологической связи болевого эпизода с повышением активности печеночных ферментов или расширением холедоха более 0,6 см [2, 9].

Консервативный подход к лечению ФБРСО является комплексным и предполагает назначение диеты № 5 по М.И. Певзнеру, этиотропное лечение (коррекцию факторов риска), патогенетическое и симптоматическое лечение (назначение селективных спазмолитиков) [4, 11–13], снижение дуоденальной гипертензии (лечение синдрома

избыточного бактериального роста, назначение антацидов, ферментов, прокинетиков), коррекцию психоэмоционального статуса (назначение седативных препаратов) и коррекцию реологических свойств желчи (назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [14–16].

Тем не менее примерно у 25% пациентов подобный подход не позволяет достичь необходимого результата, что требует проведения хирургического вмешательства (эндоскопической сфинктеропапиллотомии) [17]. Однако глубинное изучение патогенеза данной патологии свидетельствует о том, что потенциал лекарственной терапии еще не до конца реализован и существуют пути для ее оптимизации.

*Целью* проведения настоящего исследования явилось изучение эффективности, безопасности и переносимости фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты (ГК) и УДХК (Фосфоглив Урсо) в форме капсул у пациентов с ФБРСО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе гастроэнтерологического центра «Эксперт» (Санкт-Петербург, Россия) и являлось проспективно открытым. Отбор участников исследования осуществлялся сплошным методом; всего было включено 32 пациента мужского и женского пола, проходивших лечение с августа по декабрь 2020 г.

Критериями включения были: диагноз ФБРСО, установленный на основании рекомендаций Римского консенсуса 2016 г. [9], возраст от 18 до 70 лет. В качестве критериев исключения использовались: органические заболевания гастродуоденальной области (желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.); холецистэктомия в анамнезе; другие функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (функциональное расстройство желчного пузыря, функциональная диспепсия, синдром раздраженного кишечника); гиперчувствительность к препаратам УДХК или солодки, содержащим ГК; сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (сердечная, дыхательная, почечная и/или печеночная недостаточность, неконтролируемая артериальная гипертензия II–III степени); онкологические заболевания; алкоголизм; психические заболевания; прием антидепрессантов; беременность; период грудного вскармливания; отсутствие информированного согласия.

Конечными точками являлись частота билиарной боли, частота интенсивной билиарной боли, интенсивность болевого абдоминального синдрома, диаметр холедоха, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), удовлетворенность пациентов, частота нежелательных явлений.

Всем пациентам был назначен препарат Фосфоглив Урсо (УДХК 250 мг и глицирризинат натрия 35 мг) по 1 капсуле 3 р/день. Продолжительность терапии составила 8 нед.

Схема исследования предполагала 3 визита: до назначения терапии (визит 0), через 4 нед. терапии (визит 1) и через 8 нед. терапии (визит 2). До начала лечения всем участникам исследования был проведен стандартный комплекс лабораторных и инструментальных обследований, включавший общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, в т. ч. динамическое УЗИ, а также видеоэзофагогастродуоденоскопию. На каждом визите на основании сбора жалоб и физикального осмотра врачом определялись наличие и интенсивность болевого абдоминального синдрома. Выраженность боли оценивалась по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), на которой отметка 0 обозначалась как «отсутствие боли», а отметка 10 – как «наиболее сильная боль, которую можно себе представить». Проводились определение активности АЛТ в сыворотке крови и измерение диаметра холедоха при УЗИ. Пациенты заполняли анкеты, где отмечали факт наличия или отсутствия боли, ее рецидивирования в течение недели перед каждым визитом и давали индивидуальную оценку удовлетворенности лечением как очень хорошую, хорошую, удовлетворительную или неудовлетворительную. Также проводилась регистрация нежелательных явлений.

Статистический анализ полученных данных проводился с помощью программы «Биостат». В отношении изучаемых параметров были рассчитаны относительные и средние величины, стандартные отклонения. В связи с нормальным распределением значений для их сравнения применялись критерий согласия Пирсона $\chi^2$ и t-критерий Стьюдента [18]. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

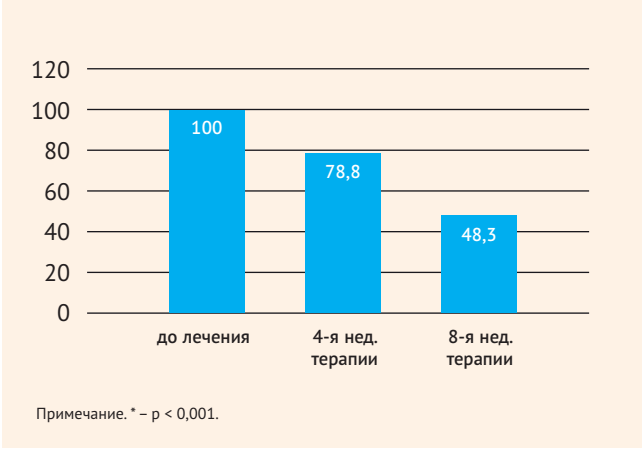
В исследовании приняли участие 20 женщин и 12 мужчин, средний возраст которых составил 44,5 ± 10,5 лет.

На старте терапии у 100% обследуемых пациентов имелись рецидивирующие боли (не менее 1 р/нед.) ноющего или спастического характера в правом подреберье и/или эпигастральной области, которые соответствовали критериям постановки диагноза ФБРСО [2, 9]. Анализ динамики функциональной билиарной боли показал, что через 4 нед. лечения препаратом Фофоглив Урсо выявлялась тенденция к уменьшению встречаемости данного синдрома среди участников исследования до 78,8%, а к 8-й нед. отмечалось ее достоверное снижение до 48,3% ($p < 0,001$) (*рис. 1*).

При этом у 36,5% обследованных пациентов, получавших терапию препаратом Фосфоглив Урсо, было зафиксировано уменьшение интенсивности болевого абдоминального синдрома на 4-й нед. лечения и у 88,6% пациентов – через 8 нед. терапии ($p < 0,001$). Только в 11,4% случаев значимой положительной динамики болевого абдоминального синдрома достигнуть не удалось (*рис. 2*).

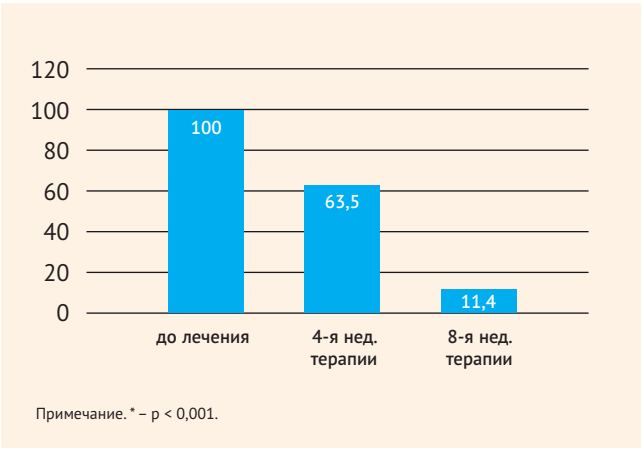
Исходная интенсивность боли в начале терапии, согласно шкале ВАШ, составила 6,8 ± 1,0 см, через 4 нед.

● ***Рисунок 1.*** Динамика частоты регистрации билиарной боли у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)
● ***Figure 1.*** Dynamics of biliary pain frequency in patients with functional biliary disorders of the sphincter of Oddi during treatment with Fosfogliv Urso (%)




Примечание. * – p < 0,001.

● ***Рисунок 2.*** Динамика частоты регистрации интенсивной билиарной боли у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)
● ***Figure 2.*** Dynamics of frequency of intensive biliary pain in patients with functional biliary disorders of the sphincter of Oddi against the background of treatment with Fosfogliv Urso (%)




Примечание. * – p < 0,001.

лечения – 5,9 ± 1,0 см, тогда как по истечении 8 нед. этот показатель уменьшился до 1,7 ± 0,9 см (p < 0,0001) (*рис. 3*).

При первичном обследовании у 18 (56,2%) пациентов было обнаружено незначительное повышение активности АЛТ до 56,8 ± 11,2 Ед/л; у 14 (43,7%) было выявлено расширение холедоха до 0,63 ± 0,09 см, что удовлетворяло критериям Римского консенсуса IV пересмотра.

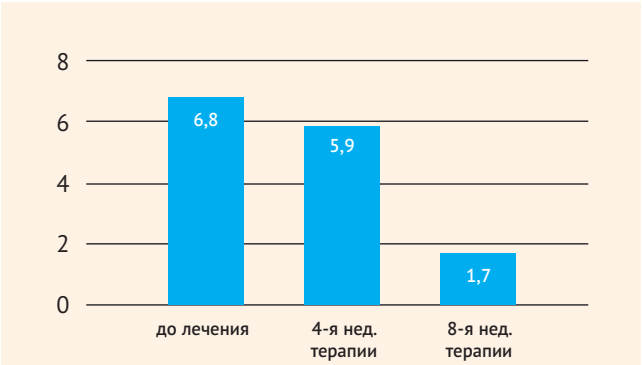
Через 4 нед. терапии препаратом Фосфоглив Урсо у 15 из 18 пациентов (83,3%) с цитолитическим синдромом была отмечена тенденция к снижению активности АЛТ до 47,2 ± 10,4 Ед/л, а через 8 нед. лечения наблюдалась достоверная положительная динамика (в виде нормализации) активности АЛТ – 34,3 ± 4,1 Ед/л (p < 0,001).

У 10 из 14 больных (71,4%) была зарегистрирована тенденция к уменьшению размеров холедоха до 0,60 ± 0,02 см через 4 нед. терапии и до 0,57 ± 0,01 см – на 8-й нед. лечения.

Анализ удовлетворенности пациентов эффективностью терапии препаратом Фосфоглив Урсо показал, что через 4 нед. лечения 58,2% характеризовали ее как очень хорошую и хорошую, 31,8% – как удовлетворительную, 10,0% – как неудовлетворительную. К 8-й нед. лечения соответствующие оценки распределились следующим образом: 83,4, 13,5 и 3,1% (*табл.*).

На форе приема препарата Фосфоглив Урсо лишь у 3 (9,3%) пациентов регистрировались нежелательные явления, описанные в инструкции по медицинскому применению: диспепсические явления – у 2 (6,3%), диарея – у 1 (3,1%). Все они носили слабовыраженный характер, не требовали прекращения лечения и были полностью обратимыми. Ни у одного пациента не отмечались развитие периферических отеков, аллергических реакций, повышение артериального давления. Серьезных нежелательных явлений и непредвиденных нежелательных реакций в ходе проведенного исследования зарегистрировано не было. Все пациенты (100%) отмечали удовлетворительную переносимость терапии.

● ***Рисунок 3.*** Динамика интенсивности болевого абдоминального синдрома по визуальной аналоговой шкале у пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо (%)
● ***Figure 3.*** Dynamics of intensity of abdominal pain syndrome according to VAS in patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi during treatment with Fosfogliv Urso (%)




Примечание. * – p < 0,001.

● ***Таблица.*** Динамика удовлетворенности пациентов с функциональными билиарными расстройствами сфинктера Одди эффективностью лечения препаратом Фосфоглив Урсо, n (%)
● ***Table.*** Dynamics of satisfaction of patients with functional biliary disorders of sphincter of Oddi with effectiveness of treatment with Fosfogliv Urso, n (%)

| Время от начала терапии | Оценка, n (%) | | |
|---|---|---|---|
| | Очень хорошая и хорошая | Удовлетворительная | Неудовлетворительная |
| Через 4 нед. | 19 (58,2) | 10 (31,8) | 3 (10,0) |
| Через 8 нед. | 26 (83,4) | 5 (13,5) | 1 (3,1) |

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую терапевтическую эффективность фиксированной комбинации ГК и УДХК (Фосфоглив Урсо) у пациентов с ФБРСО, выражавшуюся в достоверной положительной динамике уменьшения частоты и интенсивности болевого абдоминального синдрома, статистически значимом снижении активности АЛТ и тенденции к уменьшению размеров холедоха, благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости.

При сравнительном анализе с данными ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, ранее проходивших лечение в гастроэнтерологическом центре «Эксперт», комбинированный препарат продемонстрировал клинически значимые преимущества в отношении изученных параметров над монотерапией УДХК (в аналогичной по УДХК дозе) при сопоставимом профиле безопасности.

Так, на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо отмечалось более выраженное и более быстрое купирование абдоминального болевого синдрома. При назначении УДХК к 4-й нед. терапии распространенность билиарной боли независимо от ее интенсивности регистрировалась на 8,0%, а интенсивной билиарной боли – на 8,5% чаще. Через 8 нед. терапии преимущество препарата Фосфоглив Урсо над УДХК по данным показателям составило 3,7 и 16,7% соответственно. На фоне фиксированной комбинации была более значимой динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ, превосходящая таковую для монопрепарата УДХК на 0,4 см через 4 нед. и на 1,8 см – через 8. Было зарегистрировано более выраженное влияние фиксированной комбинации на активность биохимического маркера цитолитического синдрома. При назначении препарата Фосфоглив Урсо положительная динамика показателя регистрировалась на 28,3% чаще; через 4 и 8 нед. терапии среднее значение активности АЛТ оказалось ниже на 3 и 6 Ед/л соответственно.

Аналогичная картина была зафиксирована в отношении влияния изучаемого препарата на диаметр холедоха. По сравнению с УДХК, через 4 нед. терапии показатель оказался меньше на 0,2 см, а через 8 нед. – на 0,3 см.

Следует обратить внимание на рост преимущества препарата Фосфоглив Урсо над УДХК по мере увеличения продолжительности лечения, что может указывать на возможное синергетическое фармакодинамическое взаимодействие ГК и УДХК, выраженность эффекта которого имеет накопительный характер.

Также назначение препарата Фосфоглив Урсо ассоциировалось с более высокой, по сравнению с УДХК, удовлетворенностью пациентов эффективностью лечения. Через 4 нед. терапии оценки «очень хорошо» и «хорошо» встречались на 15,0%, а через 8 нед. – на 10,5% чаще. В свою очередь, частота неудовлетворительных оценок в указанных контрольных точках оказалась на 5,0 и 3,2% меньше.

Нежелательные явления, зарегистрированные на фоне лечения препаратом Фосфоглив Урсо, по своему характеру и частоте были сопоставимыми с таковыми для УДХК.

Преимущество применения фиксированной комбинации УДХК и ГК над монопрепаратом УДХК в патогенетической терапии болевого синдрома при ФБРСО имеет теоретически и практически доказанную фармакодинамическую основу, построенную на суммировании основных фармакологических эффектов двух действующих веществ и наличии синергетического потенциала их взаимодействия в одной лекарственной форме.

В основе патогенеза болевого синдрома при ФБРСО лежит дисрегуляция функционирования сфинктера Одди, обусловленная целым комплексом факторов. Так, воздействие факторов риска приводит к дисбалансу выработки нейротрансмиттеров, регуляторных пептидов, вегетативной и нейрогуморальной регуляции, противо- и провоспалительных цитокинов, простагландина Е2 [19–21]. Это, в свою очередь, вызывает развитие субклинического воспаления (нейрогенного, иммунного, инфекционно-стимулированного, аллергического характера) в мышечном и эпителиальном слоях билиарного тракта с повышенной экспрессией циклооксигеназы, NO-синтазы и активацией перекисного окисления, что сопровождается нарушениями моторной функции и возникновением висцеральной гиперчувствительности. При этом даже незначительное увеличение билиарного давления в желчном пузыре или холедохе (в пределах физиологического диапазона) может вызвать болевую активность и ощущение боли (аллодинию).

Доказано участие таких механизмов, как кросс-сенсибилизация (перекрестная активация ноцицептивных нейронов соседних органов: двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы), нарушение холецистосфинктерного рефлекса (координированного взаимодействия между желчным пузырем и сфинктером Одди при участии холецистокинина), приводящее к повышению давления в билиарном отделе сфинктера Одди [22]. Это нарушает опорожнение желчного пузыря, способствует последующему росту внутрипузырного давления, нарушению реологических свойств желчи, возникновению и усугублению билиарной боли.

Исходя из вышеперечисленных сведений, в комплексном подходе к купированию болевого синдрома при ФБРСО основными терапевтическими мишенями являются моторные нарушения желчевыводящих путей, кишечный микробиом, реологические свойства желчи, энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, воспаление и оксидативный стресс. Воздействие на первые две может быть обеспечено коррекцией диеты, назначением эукинетиков, селективных спазмолитиков, ферментных препаратов пробиотиков и пребиотиков, кишечных антибиотиков.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями, УДХК входит в основу базисного лечения ФБРСО в качестве препарата для улучшения реологических свойств желчи [2]. Это обусловлено наличием у нее литолитического, холеретического действий, а также

положительным влиянием на все звенья энтерогепатической циркуляции желчных кислот [23–26]. Важным с точки зрения назначения в этом качестве препарата Фосфоглив Урсо является биоэквивалентность по УДХК референтному препарату, доказанная в клиническом исследовании I фазы[1].

Рациональность комбинации УДХК и ГК в одной лекарственной форме связана с механизмом действия последней, предполагаемым синергизмом двух действующих веществ и возможным дополнительным влиянием на моторику желчевыводящих путей.

Основным фармакологическим эффектом ГК является противовоспалительный, связанный с угнетением образования провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1) и синтеза простагландина Е2. Помимо этого, ГК обладает антиоксидантной активностью: связывает свободные кислородные радикалы, подавляет синтез NO [27–29].

Наличие синергетического потенциала у данной комбинации обусловлено тем, что оба действующих вещества являются индукторами CYP3A4. Также результаты экспериментальных работ продемонстрировали способность ГК участвовать в регуляции транспорта желчных кислот и оттока желчи через сиртуин – Sirt1-зависимые сигнальные пути, усиливая тем самым эффекты УДХК [27].

На доклиническом этапе изучения препарата Фосфоглив Урсо по крайней мере суммирование эффектов и, возможно, наличие синергетического взаимодействия ГК и УДХК были продемонстрированы на животной модели холестаза. Результаты свидетельствовали о снижении площади цирротических и некротических повреждений печени, восстановлении микроструктуры паренхимы и желчных протоков, уменьшении числа протоков с облитерацией и склеротическими повреждениями, росте количества узлов регенерации в очагах фиброза на фоне применения фиксированной комбинации и имели бóльшую выраженность, чем в группах плацебо и УДХК[2].

Возможность дополнительного влияния ГК на моторику желчевыводящих путей связана с установленной возможностью данного вещества снижать экспрессию α-актина гладких мышц (α-SMA) в культуре клеток гепатобилиарной системы [30]. Также ГК способна расслаблять гладкие мышцы за счет сложного сигнального каскада, включающего активацию растворимых гуанилатциклаз GC, ингибирование цГМФ-специфической фосфодиэстеразы и активацию циклической гуанозинмонофосфат-зависимой протеинкиназы G (цГМФ / PKG), результатом чего становится открытие больших калиевых каналов [31–33].

Практическая значимость влияния фиксированной комбинации на цитолитический синдром состоит в том, что ФБРСО часто сочетаются с заболеваниями печени. Полученные данные подтвердили результаты более раннего исследования препарата Фосфоглив Урсо III фазы[3]. В нем было продемонстрировано статистически более значимое купирование цитолитического синдрома по сравнению с монотерапией УДХК. Так, до начала лечения активность АЛТ в группах была сопоставимой: 94,3 ± 23,3 Ед/л и 86,9 ± 23,3 Ед/л; после 12 нед. между значениями показателя были зарегистрированы статистически значимые различия: 37,6 ± 20,4 Ед/л и 50,7 ± 18,7 Ед/л ($p < 0,001$). В отношении активности АСТ картина была аналогичной: 74,8 ± 27,7 Ед/л и 67,7 ± 19,8 Ед/л – до начала терапии, 31,5 ± 16,7 Ед/л и 42,8 ± 15,4 Ед/л – через 12 нед. лечения ($p < 0,001$).

Полученные данные по безопасности также подтвердили результаты этого исследования, в котором все нежелательные явления носили единичный характер. Среди них чаще всего отмечалась диарея (10,8%); не было зарегистрировано ни одного случая артериальной гипертензии, периферических отеков, гипокалиемии. Профиль безопасности был сопоставимым с УДХК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лекарственный препарат Фосфоглив Урсо, представляющий фиксированную комбинацию УДХК и ГК, является биоэквивалентным референтному препарату по УДХК. Наличие второго компонента – ГК – обусловливает не только дополнительный противовоспалительный эффект, но и возможность синергизма в части холеретического действия. Кроме этого, ГК обладает антиоксидантным и спазмолитическим потенциалом. Это может служить теоретическим основанием для его назначения в комплексной терапии пациентам с ФБРСО. Проведенное исследование продемонстрировало эффективность фиксированной комбинации при данной нозологии в отношении купирования билиарной боли, цитолитического синдрома, уменьшения размера холедоха при благоприятном профиле безопасности и удовлетворительной переносимости. Результаты, касающиеся влияния на активность АЛТ и безопасности, подтвердили полученные ранее данные клинического исследования III фазы. Непрямое сравнение с монотерапией УДХК пациентов с ФБРСО продемонстрировало преимущество препарата Фосфоглив Урсо по влиянию на болевой, цитолитический синдромы и диаметр холедоха, что является перспективным с точки зрения его практического применения и может служить основанием для инициации более масштабных сравнительных исследований.

[1] Отчет о результатах клинического исследования. Открытое рандомизированное клиническое исследование по изучению безопасности, переносимости, фармакокинетики комбинированного лекарственного препарата Фосфоглив УРСО, капсулы (урсодезоксихолевая кислота 250 мг + глицирризиновая кислота 25 мг), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия у здоровых добровольцев.

[2] Отчет о научно-исследовательской работе. Изучение специфической фармакологической активности препарата Урсоглив, капсулы (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) на модели холестаза у кроликов.

[3] Отчет о результатах клинического исследования по протоколу «Открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах эффективности и безопасности препарата Фосфоглив Урсо, капсулы (урсодезоксихолевая кислота 250 мг + глицирризиновая кислота 35 мг), производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия по сравнению с препаратом, содержащим урсодезоксихолевую кислоту 250 мг (Урсофальк, капсулы 250 мг, Др. Фальк ГмбХ, Германия) и препаратом, содержащим глицирризиновую кислоту 35 мг (Фосфоглив, капсулы фосфолипиды 65,0 мг и глицирризиновая кислота 35 мг, производства ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия) у пациентов с жировой дегенерацией печени неалкогольной этиологии».

● ***Рисунок 4.*** Рабочая схема лечения и профилактики функциональных билиарных расстройств сфинктера Одди [7, 34]
● ***Figure 4.*** Working scheme of treatment and prevention of functional biliary disorders of sphincter of Oddi [7, 34]

**Лечение обострения**

**Диета № 5, дробное питание не менее 5 р/день, исключая жирное, жареное, острое, копченое, алкоголь. Включает продукты, способствующие оттоку желчи (овсяная, гречневая каши, творог, нежирные сорта рыбы и др.), естественные пребиотики**

**1 этап – снижение базального давления сфинктера Одди и коррекция дуоденальной гипертензии:**
- эукинетик: гимекромон 200 мг за 30 мин. до еды или мебеверин 200 мг за 20–30 мин. до завтрака и до ужина или тримебутин 200 мг 3 р/день – 4–8 нед.;
- фермент: панкреатин по 10 000 ЕД 3 р/день во время еды – 4 нед., затем 1 р/день в максимальный прием пищи;
- антацид: 3–4 раза в день через 30 мин. после еды и на ночь – 2 нед.

**2 этап – коррекция кишечного дисбиоза, СИБР:**
- пребиотик – 4 нед.;
- пробиотик – 4 нед.;
- деконтаминация тонкой кишки (при избыточном росте условно-патогенной флоры): рифаксимин 400 мг 3 р/день 7 дней в комбинации с пробиотиком.

**3 этап – нормализация реологических свойств желчи, профилактика субклинического воспаления в билиарном тракте:**
- Фосфоглив Урсо по 1 таб. 3 р/день в течение 8 нед.

**Противорецидивное лечение**

**Профилактика нарушений реологических свойств желчи:**
- диета № 5, гидрохолеретики: щелочные минеральные воды (Боржоми, Ессентуки 4, 17, Белинска Киселка по 1/2–1 стакану без газа комнатной температуры за 30 мин. до еды 3 р/день, курс 1 месяц 2–3 р/год;
- коррекция факторов риска: несбалансированного питания, гиподинамии, курения, хронических очагов инфекции;
- лечение сопутствующих заболеваний, вызывающих билиарные нарушения, по возможности – исключение медикаментов: гормональных контрацептивов, цефалоспоринов 3-го поколения, фибратов;
- курсы Фосфоглив Урсо: 4–8 нед. 2 р/год;
- фитотерапия: препараты артишока, желчегонные сборы курсами по 4 нед. 2–3 р/год.

**Профилактика кишечного дисбиоза:**
- курсы пребиотиков 2 р/год.

**Хирургическое лечение (эндоскопическая сфинктеропапиллотомия)**

**При выявлении структурных изменений СО (стеноза), микрохолелитиаза (по результатам эндосонографии / магнитно-резонансной холецистохолангиографии).**
**Предикторы эффективности данного лечения: возраст старше 40 лет, непостоянный характер боли, отсутствие ежедневного употребления опиоидов и гастростаза.**

Уже сейчас полученные данные позволяют рекомендовать назначение препарата Фосфоглив Урсо в комплексной схеме лечения и профилактики ФБРСО (*рис. 4*).

Предлагаемая рабочая схема лечения и профилактики ФБРСО направлена на ключевые звенья патогенеза этого состояния и подразумевает этапность лечебных мероприятий для избегания полипрагмазии, индивидуализированный подход и динамическое наблюдение за пациентом. При этом новым перспективным средством терапии ФБРСО является препарат Фосфоглив Урсо, который повышает эффективность купирования болевого абдоминального синдрома благодаря обоснованной комбинации УДХК и ГК.

Поступила / Received 22.03.2021
Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2021
Принята в печать / Accepted 12.04.2021

**Список литературы**

1. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. (ред.). *Гастроэнтерология. Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 464 с. Режим доступа: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html.
2. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(3):63–80. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
3. Звягинцева Т.Д., Гриднева С.В. Механизмы развития и подходы к лечению дисфункции сфинктера Одди после холецистэктомии. *Гастроэнтерология.* 2014;(2):77–81. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии. *РМЖ.* 2011;(28):1736–1741. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalynoy_terapii/.
5. Joy J.F., Haber S.L. Clinical Uses of Artichoke Leaf Extract. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(18):1904, 1906–1909. doi: 10.2146/ajhp070013.
6. Полунина Т.Е. Дисфункция сфинктера Одди. Клинический случай. *Медицинский совет.* 2019;(3):26–33. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-26-33.
7. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Куликова Ю.Р. Функциональное расстройство сфинктера Одди в практике терапевта. *Лечащий врач.* 2017;(9). Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812.
8. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyaee M., Yadav D. Cholecystectomy for Biliary Dyskinesia: How Did We Get There? *Dig Dis Sci.* 2014;59(12):2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
9. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
10. Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A Systematic Review of the Aetiology and Management of Post Cholecystectomy Syndrome. *Surgeon.* 2019;17(1):33–42. doi: 10.1016/j.surge.2018.04.001.

11. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2000;10(3):87–90.
12. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В. Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий врач.* 2014;(2): 1–4. Режим доступа: https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899.
13. 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):223–231. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/.
14. Aggio L., Mastropaolo G., Di Mario F., Cannizzaro R., Naccarato R. Use of ursodeoxycholic acid in the treatment of functional dyspepsia (a double-blind versus placebo study). *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1986;32(3):303–306. (In Italian). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796872/.
15. Alvisi V., Bettini L., Blasi A., D'Arienzo A., D'Ambrosi A., Di Simone A. et al. Analysis of the Symptomatologic Components of Dyspepsia and Their Response to Treatment with Different Preparations of Ursodeoxycholic Acid. Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1983;107(4):291–295. (In Italian) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6230202/.
16. May G.R., Sutherland L.R., Shaffer E.A. Efficacy of Bile Acid Therapy for Gallstone Dissolution: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(2):139–148. doi: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x.
17. Халилова У.А., Скворцов В.В., Луньков М.В. Диагностика и лечение дисфункции сфинктера Одди. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;154(6):130–133. Режим доступа: https://www.nogr.org/jour/article/view/652.
18. Зубов Н.Н., Кувакин В.И., Умаров С.З. *Статистика в биомедицине, фармации и фармацевтике.* М., Берлин: Директ-Медиа; 2019. 386 с. doi: 10.23681/578236.
19. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of Different Phospholipases and Arachidonic Acid Metabolites in the Response of Gallbladder Smooth Muscle to Cholecystokinin. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
20. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
21. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical Mediators of Gallbladder Dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
22. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of Endoscopic Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction on Pain-Related Disability Following Cholecystectomy: the EPISOD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;311:2101–2109. doi: 10.1001/jama.2014.5220.
23. Симаненков В.И. Саблин О.А., Лутаенко Е.А., Ильчишина Т.А. Возможности применения урсодеоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2010;(2–3):23–26. Режим доступа: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf.
24. Alvisi V., Tralli M., Loponte A., D'Ambrosi A., Pavani F., Ruina M. Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Dyspeptic-Painful Disorders of Biliary Origin: Report of a Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1982;100(1):21–33. (In Italian) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759007/.
25. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic Review: Ursodeoxycholic Acid – Adverse Effects and Drug Interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
26. Realini S., Reiner M., Frigerio G. Treatment of Dyspeptic Disorders, Lithiasis and Biliary Dyskinesia with Ursodeoxycholic Acid. Analysis of a Controlled Multicenter Study. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980; 110(22):879–880. (In French) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996086/.
27. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;184(12):96–108. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
28. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (Glycyrrhizaglabra): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Phytother Res.* 2018;32(12):2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178.
29. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic Acid As a Multifunctional Drug Carrier – From Physicochemical Properties to Biomedical Applications: A Modern Insight on the Ancient Drug. *Int J Pharm.* 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
30. Guo X.X., Yang W.N., Dong B.S., Shang J.W., Su S.B., Yan X.L., Zhang H. *Glycyrrhetinic Acid*-Induced MiR-663a Alleviates Hepatic Stellate Cell Activation by Attenuating the TGF-*β*/Smad Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3156267. doi: 10.1155/2020/3156267.
31. Fouladi S., Masjedi M., Ganjalikhani Hakemi M., Eskandari N. The Review of in vitro and in vivo Studies over the Glycyrrhizic Acid as Natural Remedy Option for Treatment of Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019;18(1):1–11. Available at: https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1740.
32. Liu B., Yang J., Wen Q., Li Y. Isoliquiritigenin, A Flavonoid From Licorice, Relaxes Guinea-Pig Tracheal Smooth Muscle in vitro and in vivo: Role of cGMP/PKG Pathway. *Eur J Pharmacol.* 2008;587(1–3):257–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.015.
33. Hocaoglu A.B., Karaman O., Erge D.O., Erbil G., Yilmaz O., Bagriyanik A., Uzuner N. Glycyrrhizin and Long-Term Histopathologic Changes in a Murine Model of Asthma. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(6):250–261. doi: 10.1016/j.curtheres.2011.11.002.
34. Мехтиев С.Н., Сорокина Л.Н., Мехтиева О.А. *Функциональные билиарные расстройства.* СПб.: ПСПбГМУ, 2018. 32 с.


## References


1. Ivashkin V.T., Lapina T.L. (eds.). *Gastroenterology. National Leadership.* Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 464 p. (In Russ.) Available at: https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444061.html.
2. 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. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(3):63–80. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80.
3. Zvyagintseva T.D., Gridnyova S.V. The Mechanisms of Development and Approaches to the Treatment of Sphincter of Oddi Dysfunction after Cholecystectomy. *Gastroehnterologiya = Gastoenterology.* 2014;(2):77–81. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21811592.
4. Maev I.V., Vyuchnova E.S., Levchenko O.B. Dysfunction of the Biliary Tract: from Pathogenesis to the Choice of Optimal Therapy. *RMZH = RMJ.* 2011;(28):1736–1741. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Disfunkciya_biliarnogo_trakta_ot_patogeneza_k_vyboru_optimalnoy_terapii/.
5. Joy J.F., Haber S.L. Clinical Uses of Artichoke Leaf Extract. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(18):1904, 1906–1909. doi: 10.2146/ajhp070013.
6. Polunina T.E. Sphincter of Oddi dysfunction. Case history. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(3):26–33. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-26-33.
7. Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kulikova Yu.R. Functional Disorder of the Sphincter of Oddi in the Practice of a Therapist. *Lechaschiy Vrach..* 2017;(9). (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2017/9/15436812.
8. Bielefeldt K., Saligram S., Zickmund S.L., Dudekula A., Olyaee M., Yadav D. Cholecystectomy for Biliary Dyskinesia: How Did We Get There? *Dig Dis Sci.* 2014;59(12):2850–2863. doi: 10.1007/s10620-014-3342-9.
9. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1420–1429. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
10. Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A Systematic Review of the Aetiology and Management of Post Cholecystectomy Syndrome. *Surgeon.* 2019;17(1):33–42. doi: 10.1016/j.surge.2018.04.001.
11. Nasonova S.V., Tsvetkova L.I. Experience of Using Odeston in the Treatment of Chronic Diseases of the Gallbladder and Biliary Tract. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2000;10(3):87–90. (In Russ.)
12. Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V. Opiate Receptor Agonist Trimebutin in the Treatment of Functional Disorders of the Gallbladder and the Sphincter of Oddi. *Lechaschi Vrach Journal.* 2014;(2):1–4. (In Russ.) Available at: https://www.lvrach.ru/2014/02/15435899.
13. 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):223–231. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951580/.
14. Aggio L., Mastropaolo G., Di Mario F., Cannizzaro R., Naccarato R. Use of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Functional Dyspepsia (A Double-Blind versus Placebo Study). *Minerva Dietol Gastroenterol.* 1986;32(3):303–306. (In Italian). Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3796872/.

15. Alvisi V., Bettini L., Blasi A., D'Arienzo A., D'Ambrosi A., Di Simone A. et al. Analysis of the Symptomatologic Components of Dyspepsia and Their Response to Treatment with Different Preparations of Ursodeoxycholic Acid. Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1983;107(4):291–295. (In Italian) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6230202/.
16. May G.R., Sutherland L.R., Shaffer E.A. Efficacy of Bile Acid Therapy for Gallstone Dissolution: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1993;7(2):139–148. doi: 10.1111/j.1365-2036.1993.tb00082.x.
17. Khalilova U.A., Skvortsov V.V., Lunkov M.V. Diagnosis and Treatment of Oddi's Sphincter Dysfunction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;154(6):130–133. (In Russ.) Available at: https://www.nogr.org/jour/article/view/652.
18. Zubov N.N., Kuvakin V.I., Umarov S.Z. *Statistics in Biomedicine, Pharmacy and Pharmaceuticals.* Moscow, Berlin: Direkt-Media; 2019. 386 p. doi: 10.23681/578236.
19. Alcon S., Morales S., Camello P.J., Pozo M.J. Contribution of Different Phospholipases and Arachidonic Acid Metabolites in the Response of Gallbladder Smooth Muscle to Cholecystokinin. *Biochem Pharmacol.* 2002;64(7):1157–1167. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01259-5.
20. Behar J., Corazziari E., Guelrud M., Hogan W., Sherman S., Toouli J. Functional Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1498–1509. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.063.
21. Pozo M.J., Camello P.J., Mawe G.M. Chemical Mediators of Gallbladder Dysmotility. *Curr Med Chem.* 2004;11(13):1801–1812. doi: 10.2174/0929867043364955.
22. Cotton P.B., Durkalski V., Romagnuolo J., Pauls Q., Fogel E., Tarnasky P. et al. Effect of Endoscopic Sphincterotomy for Suspected Sphincter of Oddi Dysfunction on Pain-Related Disability Following Cholecystectomy: the EPISOD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;311:2101–2109. doi: 10.1001/jama.2014.5220.
23. Simanenkov V.I. Sablin O.A., Lutaenko E.A., Ilchishina T.A. Possibilities of Using Ursodeoxycholic Acid (Urdox) for Biliary Dyskinesia. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga = Gastroenterology of St Petersburg.* 2010;(2–3):23–26. (In Russ.) Available at: http://gastroforum.ru/wp-content/uploads/2012/06/GSP_2-3_2010_23-26_Simanenkov.pdf.
24. Alvisi V., Tralli M., Loponte A., D'Ambrosi A., Pavani F., Ruina M. Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Dyspeptic-Painful Disorders of Biliary Origin: Report of a Controlled Multicenter Study. *Clin Ter.* 1982;100(1):21–33. (In Italian) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6759007/.
25. Hempfling W., Dilger K., Beuers U. Systematic Review: Ursodeoxycholic Acid – Adverse Effects and Drug Interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18(10):963–972. doi: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
26. Realini S., Reiner M., Frigerio G. Treatment of Dyspeptic Disorders, Lithiasis and Biliary Dyskinesia with Ursodeoxycholic Acid. Analysis of a Controlled Multicenter Study. *Schweiz Med Wochenschr.* 1980;110(22):879–880. (In French) Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6996086/.
27. Okovityy S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective Properties of Glycyrrhizic Acid. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(12):96–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108.
28. Pastorino G., Cornara L., Soares S., Rodrigues F., Oliveira M.B.P.P. Liquorice (Glycyrrhizaglabra): A Phytochemical and Pharmacological Review. *Phytother Res.* 2018;32(12):2323–2339. doi: 10.1002/ptr.6178.
29. Selyutina O.Y., Polyakov N.E. Glycyrrhizic Acid As a Multifunctional Drug Carrier – From Physicochemical Properties to Biomedical Applications: A Modern Insight on the Ancient Drug. *Int J Pharm.* 2019;559:271–279. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.01.047.
30. Guo X.X., Yang W.N., Dong B.S., Shang J.W., Su S.B., Yan X.L., Zhang H. *Glycyrrhetinic Acid*-Induced MiR-663a Alleviates Hepatic Stellate Cell Activation by Attenuating the TGF-*β*/Smad Signaling Pathway. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3156267. doi: 10.1155/2020/3156267.
31. Fouladi S., Masjedi M., Ganjalikhani Hakemi M., Eskandari N. The Review of in vitro and in vivo Studies over the Glycyrrhizic Acid as Natural Remedy Option for Treatment of Allergic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2019;18(1):1–11. Available at: https://ijaai.tums.ac.ir/index.php/ijaai/article/view/1740.
32. Liu B., Yang J., Wen Q., Li Y. Isoliquiritigenin, A Flavonoid From Licorice, Relaxes Guinea-Pig Tracheal Smooth Muscle in vitro and in vivo: Role of cGMP/PKG Pathway. *Eur J Pharmacol.* 2008;587(1–3):257–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.03.015.
33. Hocaoglu A.B., Karaman O., Erge D.O., Erbil G., Yilmaz O., Bagriyanik A., Uzuner N. Glycyrrhizin and Long-Term Histopathologic Changes in a Murine Model of Asthma. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2011;72(6):250–261. doi: 10.1016/j.curtheres.2011.11.002.
34. Mekhtiev S.N., Sorokina L.N., Mekhtiyeva O.A. *Functional Biliary Disorders.* St Petersburg: Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 2018. 32 p. (In Russ.).



**Информация об авторах:**

**Мехтиев Сабир Насрединович,** д.м.н., профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; председатель гепатосекции Санкт-Петербургского общества терапевтов имени С.П. Боткина; главный врач, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; sabirm@mail.ru

**Мехтиева Ольга Александровна,** к.м.н., доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; кардиолог, гастроэнтеролог, врач-терапевт, гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; olgam-pantera@mail.ru

**Ибрагимова Зинаб Магомедовна,** врач-терапевт, гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики; гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; ziya.valdman@gmail.com

**Ухова Мария Владимировна**, врач-терапевт, гастроэнтеролог, эндоскопист, Гастроэнтерологический центр «Эксперт»; 197110, Россия, Санкт-Петербург, ул. Пионерская, д. 16; meirl_102@mail.ru

**Волнухин Артем Витальевич**, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной практики института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; volnuhin81@gmail.com

***Information about the authors:***

**Sabir N. Mekhtiev,** Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after Academician Chernorutsky, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Chairman of the Hepatology Section of the St. Petersburg Society of General Practitioners named after S.P. Botkin; Head Physician, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; sabirm@mail.ru

**Olga A. Mekhtieva,** Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology by Academician Chernorutsky with a Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Cardiologist, Gastroenterologist, General Practitioner, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; olgam-pantera@mail.ru

**Zinab M. Ibragimova,** General Practitioner, Gastroenterologist, Ultrasound Doctor, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; ziya.valdman@gmail.com

**Mariya V. Ukhova**, Therapist, Gastroenterologist, Endoscopist, Expert Gastroenterology Center; 16, Pionerskaya St., St Petersburg, 197110, Russia; meirl_102@mail.ru

**Artem V. Volnukhin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice of the Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; volnuhin81@gmail.com

# Фосфоглив УРСО

## Новый шаг в лечении билиарной патологии

Первая фиксированная комбинация глицирризиновой кислоты и урсодезоксихолевой кислоты для лечения заболеваний желчевыводящих путей и печени[1]

- Комплексное воздействие на гепатобилиарную систему[2]
- Способствует устранению холестаза и воспаления[2]
- Благоприятный профиль безопасности[2]




1. Данные IQVIA
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фосфоглив УРСО

Урсодезоксихолевая кислота 250 мг

Глицирризиновая кислота 35 мг

Желчнокаменная болезнь

Воспаление и боль

Реклама

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ