

Жовчогінні засоби: класика та сучасність

Н. Б. Губергриц^{1, 2}, Н. В. Бєляєва^{2, 3}

¹Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

³Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: жовчогінні препарати, холеретики, холекінетики, рослинні жовчогінні засоби, гідрохолеретики, гімекромон

Життя є поєднанням меду і жовчі.

*Апулей, давньоримський
письменник, філософ*

Жовчогінні препарати здавна є одними з найбільш затребуваних у клінічній практиці, хоча доказову базу має лише гімекромон (Білодді). Спектр жовчогінних засобів надзвичайно широкий. Кожен з них характеризується індивідуальними особливостями. У зв'язку із цим кожен із жовчогінних препаратів має свої переважні показання та побічні ефекти.

Призначаючи жовчогінні засоби для лікування пацієнтів з різними захворюваннями, слід мати на увазі декілька обставин:

1) жовчогінні препарати діють на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту в такий спосіб, що диспептичні явища в деяких випадках можуть наростати [13];

2) під час підбору дози препарату важко передбачити відповідь у конкретного пацієнта, оскільки кожна людина має індивідуальні особливості, пов'язані з реакцією на холецистокінін (ХЦК). Можливий навіть розвиток парадоксальної відповіді та посилення болю у правому підребер'ї, а також зміна тонуусу коронарних артерій або мускулатури матки [13];

3) жовчогінні протипоказані при біліарній обструкції (жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) — за винятком гімекромону; стриктури холедоха, папілостеноз тощо) та при захворюваннях печінки (у такому разі стимуляція продукції жовчі є небажаною, особливо за холестатичних захворювань печінки), при пептичній виразці шлунка та дванадцятипалої кишки (ДПК), гострому та загостренні хронічного панкреатиту (останніми роками опубліковано дані, що гімекромон є винятком, див. нижче);

4) жовчогінні, як правило, викликають послаблення випорожнень, їх призначення є небажаним при запальних захворюваннях кишечника;

5) усі жовчогінні лікарські засоби, що використовуються, є досить ефективними і з огляду на індивідуальну переносимість можуть призначатися для отримання холеретичного і холекінетичного ефектів [14];

6) метод «шахового» призначення цих лікарських засобів, їх безперервне чергування (вибір

досить значний) дозволяють запобігти звиканню організму до тих чи інших ліків та забезпечити виражений терапевтичний ефект; але безперервний прийом жовчогінних, навіть різних, навряд чи є доцільним [14];

7) вивчення фармакодинаміки та фармакокінетики рослинних препаратів є вкрай ускладненим, оскільки ми не знаємо тонкощів їх метаболізму, взаємодії.

Усі жовчогінні засоби поділяють на:

- холеретики (холесекретерики) — препарати, що посилюють продукцію жовчі печінкою;
- холекінетики (холагоги) — лікарські засоби, які посилюють скорочення жовчного міхура (ЖМ) і прискорюють евакуацію жовчі з нього в ДПК.

Однак цей поділ є умовним, оскільки жовчогінні препарати зазвичай проявляють і холеретичні, і холекінетичні ефекти, які виражені різною мірою в кожного засобу і лише переважають один над одним.

Поділ жовчогінних засобів на холеретики та холекінетики є найпростішою класифікацією цих препаратів. Все ж таки на практиці доцільно користуватися більш докладною класифікацією.

Класифікація жовчогінних засобів

(за М. П. Скакуном, О. Я. Губергрицем, 1971 [11], з уточненнями та доповненнями Я. С. Циммермана, 2015 [13])

- I. Препарати, що стимулюють жовчоутворювальну функцію печінки (холеретики, холесекретерики):
 1. Лікарські засоби, які підвищують секрецію жовчі гепатоцитами та утворення жовчних кислот або містять жовчні кислоти (справжні холеретики).
 2. Препарати хімічного синтезу.
 3. Лікарські засоби рослинного походження.
 4. Препарати, що підвищують секрецію жовчі завдяки водному компоненту (гідрохолеретики).
- II. Лікарські засоби, що стимулюють вихід жовчі в ДПК:

1. Препарати, що підвищують тонус ЖМ та знижують тонус біліарних сфінктерів (холекінетики).
2. Лікарські засоби, що знижують тонус ЖМ та ліквідують спазм біліарних сфінктерів (холеспазмолітики):
 - а) периферичні М-холіноблокатори;
 - б) міотропні спазмолітики;
 - в) холеспазмолітики рослинного походження.

III. Препарати для пероральної літолітичної терапії (унесені до цієї класифікації, оскільки мають жовчогінні властивості):

1. Препарати жовчних кислот (урсодезоксихолевої кислоти — УДХК).
2. Лікарські засоби, що містять органічні розчинники (метилтертбутилефір).

Механізми дії холеретиків [13]:

- безпосередня стимуляція гепатоцитів;
- рефлекторна (вплив на інтрамуральні нервові ганглії) та гормональна (посилення продукції інтестинальних гормонів, насамперед ХЦК) стимуляція секреції жовчі;
- посилення осмотичної фільтрації води та електrolітів у жовчні капіляри.

Результатом дії холеретиків є не тільки збільшення об'єму жовчі, що продукується печінкою, але також [13]:

- підвищення вмісту в жовчі солей жовчних кислот, що сприяє зниженню літогенності жовчі;
- посилення продукції підшлунковою залозою (ПЗ) ліпази та бікарбонатів (цей факт у низці випадків відіграє позитивну роль, але в деяких випадках — негативну. З цим, наприклад, пов'язане таке протипоказання для жовчогінних препаратів, як гострий та загострення хронічного панкреатиту);
- зменшення процесів бродіння у кишечнику, що сприяє корекції складу кишкової флори.

Справжні холеретики збільшують продукцію жовчних кислот та/або містять їх у своєму складі. До таких засобів належать Хологон, Алохол, Холензим, Ліобіл [13].

Хологон (оксихолін) — стимулює синтез первинних жовчних кислот, збільшує об'єм жовчі, утворення солей жовчних кислот, посилює фільтрацію води та електrolітів у гепатоцитах, печінковий кровотік, має діуретичний та послаблювальний ефекти [13].

Алохол — це комбінація сухої жовчі тварин, сухого екстракту часнику, екстракту кропиви та активованого вугілля. Стимулює секрецію жовчі та жовчних кислот, сприяє зниженню літогенних властивостей жовчі, але менше, ніж Хологон, впливає на об'єм жовчної секреції; допомагає зменшити вираженість метеоризму, бродіння, має послаблювальну дію [13].

Холензим є комбінацією сухої жовчі, висушеної тканини ПЗ та слизової оболонки тонкої кишки забійної худоби. Особливістю є поєднання холеретичних властивостей з наявністю у складі препарату ферментів (зокрема, амілолітичних та протеолітичних). Холензим стимулює секрецію жовчі, але практично не впливає на її об'єм, має холеспазмолітичну дію.

Отже, препарат показаний не лише при хронічному безкам'яному холециститі, а й за наявності супутнього біліарного панкреатиту та ентериту [13].

Ліобіл — препарат на основі ліофілізованої бичачої жовчі, містить у кілька разів більше жовчних кислот, ніж наведені вище засоби. Проявляє виражену холеретичну дію, зменшує вміст у жовчі холестерину та білірубину, підвищує колоїдну стабільність жовчі та знижує її літогенність, стимулює зовнішньосекреторну функцію ПЗ, поліпшує гідроліз та всмоктування жирів у тонкій кишці. Препарат є особливо доцільним при біліарній недостатності, гіпомоторній дисфункції ЖМ, постхолецистектомічному синдромі, при післяопераційних жовчних норицях [13].

Холеретичний ефект мають препарати УДХК (Урсофальк, Урсосан): вони посилюють бікарбонатний холерез [40].

Синтетичні жовчогінні лікарські засоби представлені Нікодином, Оксафенамідом, Циквалонем та Білодді.

Нікодин — похідне амідів ніотинової кислоти та формальдегіду. У результаті препарат має не тільки жовчогінний, але й бактериостатичний, бактерицидний ефекти, а також властивості вітаміну РР, тобто паралельно з призначенням Нікодину не варто застосовувати антибактеріальні засоби. Найбільш доцільним Нікодин є при бактеріальних запальних процесах у жовчних шляхах, але за відсутності конкрементів.

Оксафенамід — похідне саліцилової кислоти. Особливістю препарату є гідрохолеретична дія (що сприяє зниженню в'язкості та літогенності жовчі). Препарат проявляє виражену холеспазмолітичну та помірну протизапальну дію, що обумовлює його переваги в лікуванні пацієнтів з гіперкінетичною дисфункцією ЖМ та гіпертонусом сфінктера Одді (СО) на тлі хронічного безкам'яного холецистити в стадії загострення [13].

Циквалон — похідне циклогексанону. Має холеретичну, протизапальну та холекінетичну дію. Тому показаний переважно при гіпокінетичній дисфункції ЖМ, його гіпотонії у поєднанні з бактеріальним загостренням безкам'яного холецистити. При бактеріальному загостренні холецистити циквалон слід поєднувати з антимікробними засобами. Однак препарат має негативну властивість — підвищує тиск у портальній системі.

Гімекромон (Білодді) поєднує в собі гідрохолеретичні, холеспазмолітичні властивості. Важливо, що препарат діє селективно, тобто не впливає на гладкі м'язи всього шлунково-кишкового тракту та ЖМ, але знижує тонус СО, сфінктера Люткенса. У результаті Білодді зменшує вираженість болю при гіперкінетичній дисфункції ЖМ, його гіпертонусі та гіпертонусі біліарних сфінктерів. Результатом дії препарату є також зменшення застою жовчі у ЖМ, вираженості запалення, зниження ризику формування конкрементів (збільшується вміст у жовчі жовчних кислот). Лікарський засіб не протипоказаний при ЖКХ, тобто є винаятком серед усіх жовчогінних препаратів [13].

Рослинні жовчогінні засоби діють м'якше, ніж справжні та синтетичні холеретики. До їх складу входять різні ефірні олії, смоли, фітостерини,

флавонони, терпени, сапоніни, глікозиди, ментол та його ефіри, дубильні речовини, виноградний цукор, аскорбінова кислота, флавоноїди, фітонциди, гіркоти, іноді також магнію саліцилат, етиловий спирт, оливкова олія [14]. Холеретичні властивості мають такі препарати рослинного походження: Фламін (з квітів цмину піщаного), рідкий екстракт кукурудзяних рилець, листя і олія м'яти перцевої, листя і квіткові кошики пижма звичайного (екстракт пижма сухий, або Танафлон), плоди шипшини (Холосас), листя володушки круглолистої (Пеквокрин), трава датиски конопляної (Датискан), відвар березових бруньок, петрушка кучерява, корінь цикорію, квіти волошки синьої, трава материнки, листя скупії, трава конвалії далекосхідної, корінь куркуми, крушина, олія терпентинна тощо.

Деякі з цих рослинних жовчогінних препаратів підвищують секрецію жовчі, збільшуючи вміст у ній холатів (безсмертник, кукурудзяні рильця, володушка), інші мають протимікробну дію (м'ята перцева, безсмертник, пижмо, шипшина), треті проявляють додатково холеспазмолітичний (Датискан, екстракт пижма сухий) і холекінетичний (пижмо, петрушка) ефекти.

Зупинимося докладніше на деяких жовчогінних засобах рослинного походження.

Настій листя бобівника трилистого (народна назва: жаб'ячі огірочки, тому що росте на заболочених місцях) — багаторічної трав'янистої рослини, яка поширена на всій території України. Фізіологічно активні речовини, що містяться в рослині (гіркі глікозиди, флавоноїди, дубильні речовини, логанін, сверазид і йод), стимулюють секрецію та виділення жовчі, мають протизапальну, проносну, протимікробну та антиоксидантну дію, поліпшують травлення. Настій листя і квіток бобівника трилистого готується таким чином: 10 г рослини заливають 200 мл окропу, доводять до кипіння, настоюють 1 годину, проціджують. Вживають по 1 столовій ложці 3 рази на добу або порошок листя та квіток цієї рослини по 1–2 г 3 рази на добу перед вживанням їжі. Подібна дія характерна для волошки синьої [14].

Препарати трави різних видів деревію (народна назва: білоголовник). Використовуються насамперед при гіпоацидному гастриті, холециститі. Фізіологічно активні речовини рослини (ефірні та жирні олії, сесквітерпени, гіркі, дубильні, флавоноїди, смолисті речовини, органічні кислоти, аскорбінова кислота, каротин) подразнюють рецептори слизової оболонки ротової порожнини, підвищуючи секреторну активність залоз шлунка, утворення та виділення жовчі й соку ПЗ. Наявність у рослині вітаміну К, дубильних речовин, алкалоїду ахілеїну стимулює синтез протромбіну, у зв'язку з чим рослина діє як кровоспинний засіб при легеневих, кишкових, гемороїдальних кровотечах, ранах і сприяє більш швидкому їх загоєнню [14].

Відвар кореня дягеля лікарського містить ефірну олію, до складу якої входять борнеол, ліпен, терпеноїди, феландрен, кумарини — ангеліцин, імператорин, ксантотоксин; фітостерини, дубильні речовини, органічні кислоти, вітамін С, смоли, гіркоти, спирти.

Відвар проявляє протизапальну, протимікробну, спазмолітичну, потогінну, сечогінну, заспокійливу дію, а також підвищує секрецію бронхіальних та шлункових залоз, збільшує виділення панкреатичного соку, стимулює виділення жовчі, посилює перистальтику кишечника, пригнічує бродильні процеси. Використовується не тільки при дисфункціях жовчних шляхів, а й при гіпоацидному гастриті, дуоденіті, коліті тощо. Відвар вживають по 50–100 мл 3 рази на добу до їди [14].

Настій чи настоянка трави золототисячника мало містить гіркий глікозид еритаурин, флавоноїди, алкалоїди, тритерпеноїди, фітостерини, вітаміни. Настій стимулює секрецію залоз шлунка, кишечника, підвищує жовчовиділення, посилює перистальтику кишечника, має протизапальний ефект. Вживають настій по 100 мл 3 рази на добу за 30 хвилин до їди; настоянку — по 15 мл за 15 хвилин до вживання їжі 3 рази на добу [14].

Відомі й інші рослинні жовчогінні. Свіжий сік капусти городньої вживають по 100 мл 3 рази на добу перед їдою (можна використовувати капусту городню квашену чи розсіл з неї).

Препарати коріандру посівного містять ефірні та жирні олії, білкові речовини, цукри, дубильні речовини, органічні кислоти, смолисті стероїдні сполуки, пектин, холін, флавонони, аскорбінову кислоту, невелику кількість алкалоїдів, які мають широкий спектр фармакологічних ефектів: спазмолітичний, протизапальний, седативний тощо, а також здатні посилювати секрецію залоз шлунка та кишечника.

Високоєфективним жовчогінним засобом є стовпчики рилець кукурудзи звичайної, які поступаються лише цмину піщаному.

Як жовчогінний засіб можна використовувати настій кореня або свіжого листя кульбаби лікарської, що містить гірку речовину тараксацин, яка стимулює рефлекторним шляхом виділення шлункового соку та жовчі.

Куркума довга — трав'яниста багаторічна рослина сімейства імбирних. У надземній частині та в кореневищах рослини міститься ефірна олія (до 1%), до складу якої входять ізокурсетренон, куркумол, куртинон, куркуменол, цедерон, цинеол, жовтий пігмент куркумін, а також сесквітерпени. Складові ефірної олії мають жовчогінну, спазмолітичну, протизапальну дію, поліпшують секреторну функцію шлунка, печінки та ПЗ, нормалізують оваріально-менструальний цикл. З куркуми виробляють два препарати: Соларен та Фебіхол. Вони протипоказані при частковій або повній непрохідності жовчних шляхів, гострому холециститі, гострому панкреатиті. Фебіхол має пролонговану холеретичну та холекінетичну дію, стимулює панкреатичну секрецію [14].

Настій квіток лаванди колоскової містить ефірні олії, дубильні речовини, кумарини, герніарин, які проявляють заспокійливу, незначну жовчогінну та протимікробну активності.

Володушка золотиста займає третє місце (після безсмертника та кукурудзяних рилець) за вираженістю жовчогінної дії завдяки великій кількості в її листках флавоноїдів, сапонінів, дубильних речовин, ефірної олії та аскорбінової кислоти.

Настій або рідкий екстракт льнянки звичайної має властивість підвищувати тонус і збільшувати амплітуду скорочень гладких м'язів кишечника і ЖМ. Такий лікувальний ефект обумовлений наявністю в цій рослині алкалоїду пеганіну та глікозидів (лінорину, триактану тощо).

Настій або настоянка трави меліси лікарської містить цитраль, ліналоол, мірцен, гераніол тощо. Виявляє виражену заспокійливу, спазмолітичну та знеболювальну дію. Крім того, в рослині міститься велика кількість аскорбінової кислоти, гіркоти, дубильних речовин, смол і каротину, які характеризуються протимікробними, противірусними, протизапальними, жовчогінними властивостями [14].

Цінну властивість запобігати утворенню каменів у ЖМ мають трава та кореневище мильнянки лікарської. Тритерпенові сапоніни утворюють комплекси з холестерином жовчі, що сприяє підвищенню холато-холестеринового коефіцієнта, поліпшенню діяльності залоз шлунка та кишечника. Остання властивість мильнянки лікарської сприяє кращому всмоктуванню в травному каналі поживних речовин.

М'ята перцева містить у своєму складі ментол, що розслаблює гладкі м'язи, зокрема, жовчних проток, сприяючи кращому виділенню жовчі.

Як жовчогінне використовують відвар кореневища оману, високоефективного завдяки наявності в рослині інуліну (до 40%), а також настій листя або свіжий сік мати-й-мачухи звичайної, відвар трави полину звичайного.

Дим'янка лікарська (народні назви: дика рута, пташина рута) росте на всій території України як бур'ян на полях і засмічених місцях. Ботанічна наукова назва *Fumaria officinalis* походить від латинських слів *fumaria* — дим (викликає сльозотечу, як і дим) і *officinalis* — аптечний. У надземній частині рослини дим'янки лікарської містяться смоли (4,7%), дубильні речовини (2,9%), алкалоїди (до 1,6%), фумарова та аскорбінова кислоти, вітамін К, які мають виражену жовчогінну та спазмолітичну дію, а також стимулюють виділення шлункового соку та сечі, підвищують апетит, поліпшують травлення, зменшують запальні процеси в органах травлення, нормалізують функцію нервової системи. Доведено, що кумарин (комплекс активних речовин дим'янки) має такі властивості [14]:

- холеретичні;
- холекінетичні;
- спазмолітичні;
- зменшує літогенність жовчі;
- нормалізує кількість жовчі, що секретується (збільшує секрецію при її зниженні та зменшує при підвищенні);
- зменшує метеоризм;
- нормалізує тонус товстої кишки;
- потогінні;
- бронхоспастичні;
- ефективний при стоматиті, шкірних висипах, екземі, геморої;
- антиаритмічні (протопін).

Сідач коноплевий (народні назви: давник, кінська грива, конопельник, водяні коноплі) росте в більшості

регіонів України по берегах річок, у вологих лісах. Ботанічна наукова назва — *Eupatorium cannabinum* — походить від грецького слова *eupater*, пов'язаного з царем Понта, Мідрідатом VI. Згідно з легендою, Мідрідат застосовував цю рослину як лікарський засіб. У надземній її частині містяться ефірна олія (до 0,3%), лактони, дубильні речовини, рутин, ізокверцетин, гіперозид, інулін, смоли, сапоніни, холін, кумарова та ферулова кислоти, ароматичні кислоти (ізохлорогенова, кавова, хлорогенова), аскорбінова кислота. Фізіологічно активні речовини цієї рослини мають жовчогінну, холеретичну, сечогінну, потогінну, проносну, ранозагоювальну дію, а також збуджують апетит, знижують артеріальний тиск і вміст холестерину в крові.

Серпій увінчаний росте на сухих луках, узліссях Південного Полісся, у лісостепу (за винятком крайнього заходу) та на півночі степової частини України. Ботанічна наукова назва рослини — *Serratula coronata* — походить від латинських слів *serra* — пилка (ребристо-борозенчасте листя нагадує зубці пилки), *coronata* — увінчана. У траві серпю увінчаного містяться алкалоїди, аскорбінова кислота, органічні кислоти, флавоноїди, які мають жовчогінні, в'яжучі, протизапальні, седативні, проносні та протиблювотні властивості.

Цмин пісковий (народні назви: безсмертник, головокрут, жовта гарячка, жовтяниця, котячі лапки, полин жовтий, сухоцвіт) росте по всій території України, крім високогір'я Карпат та Криму, у соснових лісах, на пісках, степових схилах. Ботанічна наукова назва — *Helichrysum arenarium* — походить від грецьких слів *helios* — сонце і *chrysos* — золоте, а також від латинського слова *arenarium* — пісковий. У суцвіттях цмину піскового містяться флавонові глікозиди (ізосаліпурпурозид, кемпеферол, саліпурпурозид), флавоноїди (апигенін, нарингенін), ефірна олія, аскорбінова кислота, вітамін К, стероїдні, смолисті та гіркі речовини, барвники, стерини, сапоніни, нафтохінон. Фізіологічно активні речовини цієї рослини мають різноманітну фармакологічну активність [14]:

1) виражена жовчогінна дія, зміна хімізму жовчі (збільшення кількості жовчі, підвищення вмісту холатів та білірубину, зниження концентрації жовчних кислот). Цмин пісковий визнаний у науковій медичній та народній фітотерапії як найефективніший жовчогінний засіб;

2) протизапальна, антибактеріальна та спазмолітична дія, що підвищує ефективність цієї рослини;

3) стимуляція секреції шлунка та ПЗ.

Фармацевтична промисловість випускає препарат Фламін (комплекс флавоноїдів безсмертника).

Рослинне походження мають також Хофітол (екстракт листя артишоку польового — холеретична, гепатопротекторна, сечогінна дія, поліпшує обмін холестерину, детоксикаційну функцію печінки), Флакумін (з листя скумпії), Конвафлавін (з трави конвалії далекосхідної), Оліметин і Холагол (обидва препарати містять оливкову олію), Холагогум (екстракти чистотілу, куркуми, листя шпинату, олія м'яти перцевої та кореневища куркуми), Холафлукс (сухий екстракт для приготування жовчогінного чаю, що містить

листя шпинату, плоди будяку, траву деревію, кореневище ревеню, траву чистотілу, екстракт кореня куркуми, корінь і траву кульбаби, екстракт листя алое, олію куркуми) [13].

Комплексним жовчогінним препаратом природного походження є Піфламін (комплекс поліфенолів, амінокислот, полісахаридів з трави гороху посівного, які стабілізують клітинні мембрани, зменшують запальні процеси в печінці, жовчних шляхах, нормалізують утворення та виділення жовчі, знижують її літогенність) [6].

Децо відрізняється від інших рослинних засобів Галстена. Це гомеопатичний засіб, що складається з 5 рослинних та мінеральних компонентів. Препарат поліпшує фізико-хімічні властивості жовчі, має протизапальну, спазмолітичну дію. Галстену вважають єдиним жовчогінним препаратом, який не протипоказаний при ЖКХ (на наш погляд, це сумнівно). Додатковий ефект — зниження гіпербілірубінемії при синдромі Жильбера.

Ефективний і як гепатопротектор, і як жовчогінний засіб Гепабене, до складу якого входять екстракт плодів розторопші плямистої (основна діюча речовина — силібінін) та екстракт трави рутки лікарської (діюча речовина — фумарин). Силібінін має такі ефекти:

- мембраностабілізуювальний;
- антиоксидантний;
- метаболічний (стимулює синтез білка, регенерацію);
- протизапальний (зниження продукції прозапальних цитокінів → зниження активності клітин Іто → ослаблення колагеногенезу);
- дезінтоксикаційний (пригнічує синтез ацетальдегіду);
- зменшення вираженості жирової дистрофії печінки;
- зменшення вмісту нейтрального жиру в печінці, збільшення вмісту вільних жирних кислот);
- зниження вмісту холестерину в крові.

Завдяки вищезазначеним властивостям силібініну та фумарину препарат ефективний при жировій дистрофії печінки, хронічних гепатитах та цирозах печінки, переважно токсичної етіології, за наявності біліарного сладжу, при дисфункції ЖМ та СО.

Ще одним комплексним жовчогінним препаратом, що складається тільки з природних компонентів, є антигомотоксичний засіб Хепель. До складу цього препарату входять 7 рослинних та 1 мінеральний компонент, які забезпечують протизапальну, спазмолітичну, жовчогінну, гепатопротекторну, дезінтоксикаційну, антиоксидантну, антипроліферативну, онкостабілізуювальну дію [7, 12].

Хепель оптимізує реологічні властивості жовчі. Препарат виявився ефективним при дискінетичних розладах травного тракту у хворих з внутрішньопечінковим холестаазом і вірусними гепатитами [1], при алкогольній хворобі печінки, поєднанні алкогольного ураження печінки та ПЗ [4], при холангіті [7], хронічному панкреатиті [5], функціональних гіпербілірубінеміях [12]. Хепель застосовують у лікуванні пацієнтів з медикаментозними ураженнями печінки, які

приймають антиконвульсанти [8], при хронічних езофагітах та гастритах [2]. Оpubліковано клінічні дані щодо ефективності препарату Хепель при хронічному безкам'яному холециститі [9].

Ще один комбінований жовчогінний препарат — Холелесан, який має холеретичні (екстракти моркви дикої, квіток нагідок, цмину піскового, олії куркуми довгої, м'яти перцевої), холекінетичні (екстракти квіток нагідок, цмину піскового, моркви дикої, олія м'яти перцевої), гепатопротекторні (екстракти моркви дикої, квіток нагідок, цмину піскового, олії куркуми довгої, м'яти перцевої) властивості.

Гідрохолеретики — Білодді і лікувальні мінеральні води, які слід призначати поза загостренням холециститу. Мінеральні солі надходять у печінку та виділяються печінковими клітинами у жовчні капіляри, сприяючи збільшенню водної фази жовчі. Одночасно зменшується зворотне всмоктування води в жовчних протоках та ЖМ, у зв'язку з чим відбувається «розрідження» жовчі. При цьому створюються умови для підвищення тону ЖМ, зменшення застою жовчі, ліквідації дисфункцій і навіть поліпшення обмінних процесів у печінці [13].

Зупинимося докладніше на сучасному препараті Білодді (гімекромон), який має велику доказову базу.

Білодді — синтетичний аналог природної речовини умбеліферону. 4-метил-умбеліферон є гідрокси-похідним кумарину. У формі глікозиду, глюкуроніду та терпенових спиртів модифікований 4-метил-умбеліферон міститься в багатьох лікарських рослинах: любистку (*Levisticum officinale*), ромашці (*Matricaria recutita*), анісі (*Pimpinella anisum*), коріандрі (*Coriandrum sativum*), але особливо на нього багаті зонтичні (*Umbelliferae*). Препарат зареєстрований у багатьох країнах Євросоюзу для лікування пацієнтів з біліарними дисфункціями, усунення біліарного болю, диспептичних явищ завдяки холеретичному ефекту та спазмолітичній дії на біліарні сфінктери без стимуляції скорочення ЖМ [1, 27]. При прийомі всередину гімекромон всмоктується в тонкій кишці, досягаючи максимальної концентрації в сироватці крові через 2–3 год. У крові він зв'язується з білками плазми. Об'єм розподілу становить $20,8 \pm 11,4$ л, період напіввиведення — близько 1 год. У зв'язку з тим, що гімекромон практично не надходить у системний кровотік, а концентрується в жовчі, його спазмолітична дія виражена саме щодо біліарних сфінктерів [10].

Після надходження з крові у гепатоцити гімекромон зв'язується з глюкуронідом, дисоціює, утворюючи органічні аніони. Цей процес опосередкований транспортером органічних аніонів (canalicular multispecific organic anion transporter — cMOAT) [20], а також відбувається завдяки наявності $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ фази у складі базолатеральних мембран гепатоцитів. Висока концентрація аніонів створює осмотичний градієнт між жовчю та кров'ю й зумовлює фільтрацію води та електролітів у жовчні капіляри. Одночасне підвищення транспорту електролітів та води лежить в основі холеретичного ефекту препарату [20]. Холеретична дія пов'язана з впливом на

синтез ХЦК на різних рівнях біліарного тракту. Гімекрон викликає дилатацію загальної жовчної протоки, знижує внутрішньопротоковий тиск, виступаючи як агоніст ХЦК [23, 25]. У здорових добровольців після пробного сніданку спостерігалось невірогідне збільшення діаметра загальної жовчної протоки після введення плацебо, тоді як використання гімекрону викликало розширення холедоха на 36% [23]. Збільшення діаметра загальної жовчної протоки при лікуванні гімекрonomом показано і в інших дослідженнях [21, 22]. Препарат знижує базальний тиск і пролонгує час відкриття сфінктера, тим самим збільшуючи (відновлюючи) пасаж жовчі жовчними шляхами [10, 19, 36].

Приблизний механізм селективної спазмолітичної дії — збільшення вмісту циклічних мононуклеотидів та оксиду азоту в гладком'язовому шарі СО та жовчних проток. Оксид азоту активує розчинну гуанілатциклазу, що, у свою чергу, ініціює утворення молекули-месенджера циклічного гуанозин-монофосфату (цГМФ). цГМФ знижує концентрацію Ca^{2+} у клітині, що призводить до розслаблення міоцитів. Завдяки селективному впливу на гладком'язові клітини СО та жовчних проток гімекрон не знижує перистальтику травного тракту та артеріальний тиск. Незважаючи на те що гімекрон є похідним кумарину, він не має антикоагулянтних властивостей [10, 35, 38, 39].

Таким чином, зважаючи на механізм дії гімекрону (Білодді), можна дійти висновку, що препарат є гідрохолеретиком і селективним спазмолітиком: стимулює холерез, знижує тиск у загальній жовчній протоці, прискорює транзит жовчі, не викликає скорочення ЖМ (тому не протипоказаний при ЖКХ), запобігає застою жовчі, кристалізації холестерину (профілактика формування біліарного сладжу та жовчних конкрементів), усуває спазм біліарних сфінктерів, поліпшує відтік жовчі у ДПК [10].

В експериментальних дослідженнях виявлено додаткові ефекти гімекрону: зниження загального вмісту жирової тканини в організмі тварин,

зменшення розміру адипоцитів, підвищення рівня адипонектину та активності β -окиснення жирних кислот у печінці, протективний ефект препарату щодо стеатозу печінки, нормалізація толерантності до глюкози, антипухлинний, антиоксидантний, антимікробний, антифібротичний ефекти, здатність пригнічувати ангиогенез та вироблення інтерлейкіну-6, антиканцерогенну дію [15, 16, 18, 24, 26, 31, 33, 34, 43].

В одному з недавніх досліджень показано ефективність гімекрону при інфекції COVID-19 (препарат блокує одну із ферментних систем вірусу) [42].

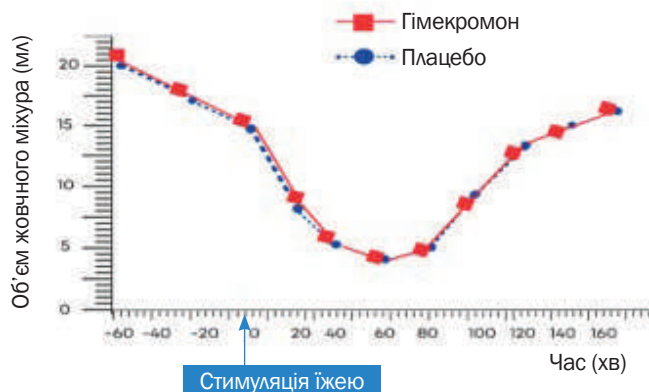
Звернемося до клінічних досліджень ефективності та безпеки гімекрону (Білодді) за різної біліарної патології.

Проведено цілу низку доказових випробувань, у яких продемонстрували ефективність гімекрону при біліарних дисфункціях, зокрема після холецистектомії [1, 17, 25, 30, 32, 41].

Нашу увагу особливо привернули кілька досліджень. Перше з них ми згадували вище, воно стосується відсутності впливу гімекрону на скоротливість ЖМ і при цьому розширення діаметра загальної жовчної протоки завдяки гідрохолеретичній дії препарату [22]. До плацебо-контрольованого рандомізованого перехресного подвійного сліпого дослідження було включено 20 здорових добровольців віком від 25 до 37 років (10 чоловіків і 10 жінок). Вони отримували 800 мг гімекрону на добу *per os*. Об'єм ЖМ і діаметр загальної жовчної протоки визначали за допомогою УЗД. Вміст кон'югованих та некон'югованих жовчних кислот у крові аналізували із застосуванням газової хроматографії. Крім того, у третій відкритій фазі дослідження гімекрон вводили внутрішньовенно.

Діаметр загальної жовчної протоки був значно більшим після стандартної їжі при прийомі гімекрону *per os* або внутрішньовенно порівняно з плацебо (кожен $p < 0,01$) (рис. 1). Однак зміни об'єму ЖМ після стандартної їжі не відрізнялися між плацебо та

Клінічна ефективність гімекрону у лікуванні захворювань жовчовивідних шляхів



Після стимулюючого прийому їжі гімекрон призводить до значного розширення загальної печінкової протоки в порівнянні з плацебо без впливу препарату на моторику жовчного міхура.

Клінічні випробування 2005 р., 26 серпня. 130 (34-35): 1938-43. doi: 10.10SS/s-200S-872606

Рис. 1. Ширина загальної жовчної протоки після перорального введення гімекрону порівняно з плацебо.

Рис. 2. Об'єми жовчного міхура після перорального введення гімекрону порівняно з плацебо.

БІЛОДДІ®

КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ БІЛІАРНОГО ТРАКТУ



Чинить селективну спазмолітичну дію

спрямовану тільки на жовчовивідні шляхи та сфінктер Одді*



Зменшує застій жовчі

Попереджує кристалізацію холестерину та утворення жовчних каменів*



Збільшує утворення та виділення жовчі

Без стимуляції моторики жовчного міхура**



Для:

- ✓ Пацієнтів з первинними та/або вторинними дискінезіями БТ, що проявляються гіперкінезом сфінктерного апарату (гіперфункцією СО)
- ✓ Пацієнтів після операцій на жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах
- ✓ Пацієнтів зі зниженням апетиту, нудотою та запорами (на тлі гіпосекреції жовчі)

Без рецепта



за 30 хв до їди



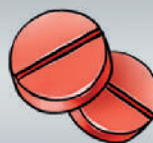
3 рази на день



Курс 2 тижні



1-2 таблетки



* Інструкція з медичного застосування лікарського препарату Білодді. Реєстраційне посвідчення № UA19715/01/01.

** Hoffmann RM, Schwarz G et al. Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. Dtsch Med Wochenschr. 2005 Aug 26;130(34-35).

Матеріал призначений для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Реєстраційне посвідчення № UA19715/01/01. Наказ МОЗ від 03.11.2022.

За детальнішою інформацією звертайтеся до Представництва "Купфер Біотех, УАБ":

03126, Україна, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 40а, приміщ. 22, факс/тел. +38 044 333 92 34, вебсайт kupffer.com.ua.

гімекромомом (*per os* або внутрішньовенно) (рис. 2). Рівень некон'югованих та кон'югованих жовчних кислот зріс після стандартного вживання їжі у всіх трьох групах без істотних відмінностей між гімекромомом та плацебо.

Висновок дослідження: гімекромон сприяє значному розширенню загальної жовчної протоки. Впливу гімекромону на моторику ЖМ не спостерігалось. Незмінні значення жовчних кислот у сироватці крові після введення гімекромону порівняно з плацебо разом з розширенням загальної жовчної протоки можуть вказувати на незалежну від жовчних кислот дію гімекромону на секрецію жовчі. Результати дослідження свідчать про жовчогінний (гідрохолеретичний) ефект препарату (збільшення об'єму жовчі в загальній жовчній протоці) без стимуляції скорочення ЖМ, що переконує у можливості призначення гімекромону при ЖКХ.

Проспективне багатоцентрове спостережне дослідження за участю пацієнтів з різною біліарною патологією проведено у Казахстані [28]. Випробування проходило з липня 2020 р. до квітня 2021 р. на базі 60 дослідницьких центрів. У дослідження включали пацієнтів з наявністю показань до призначення гімекромону відповідно до інструкції для медичного застосування. Було передбачено 2 візити пацієнта та проміжний контакт по телефону. Для характеристики біліарного болю застосовували візуальну аналогову шкалу та опитувальник Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID); також аналізували вираженість супутніх симптомів, характер випорожнень, якість життя за опитувальником Short Form Survey-12 (SF-12). Як первинний критерій ефективності прийнято частку випадків зменшення вираженості симптомів $\geq 50\%$; як вторинний критерій ефективності — частку випадків підвищення оцінки якості життя за SF-12 ≥ 10 балів. Прихильність до лікування оцінена за кількістю днів прийому гімекромону. Задоволеність терапією визначали за 5 градаціями від «цілком задоволений» до «цілком не задоволений».

До дослідження включено 877 пацієнтів, 68,2% жінок та 31,8% чоловіків; середній вік — $46,0 \pm 14,9$ року. Діагноз первинного функціонального біліарного розладу встановлено у 65,3% хворих, хронічного безкам'яного холециститу — у 51,4%, неускладненої ЖКХ — у 8,9%, біліарного сладжу — у 38,4%, функціонального розладу сфінктера Одді — у 5,3% пацієнтів. Доза гімекромону призначалася на розсуд лікаря. У групі А пацієнти отримували 600 мг ($n = 89$), у групі В — 1200 мг гімекромону на добу ($n = 788$). У групі В відмічено більше випадків чіткого впливу болю на повсякденну активність. В обох групах на фоні лікування середні показники за візуальною аналоговою шкалою знизилися до 1 бала, первинний критерій ефективності терапії досягнуто у групі А у 77,3%, у групі В — у 79,8% ($p < 0,05$).

В обох групах відзначено зменшення частки випадків запору та діареї ($p < 0,001$), підвищення середніх показників фізичного та ментального функціонування ($p < 0,001$), хоча не встановлено вторинний критерій ефективності (зміна показника за SF-12 ≥ 10 балів). За даними УЗД, зменшилася частота

виявлення біліарного сладжу, відмічено збільшення ступеня спорожнення ЖМ ($p < 0,001$). 77,4% пацієнтів загальної групи повідомили про прийом препарату протягом 21 дня. Кількість осіб, повністю задоволених лікуванням, була більшою в групі В ($p = 0,027$).

Висновки дослідження. Встановлено вплив біліарного болю на повсякденну активність, часте поєднання біліарного болю з іншими симптомами порушення моторики травного тракту. Показано досить високу ефективність гімекромону в лікуванні пацієнтів з біліарним болем, корекції диспептичних розладів та порушення випорожнень, більш високу задоволеність лікуванням при призначенні дози 1200 мг на добу, особливо у разі більш вираженого впливу болю на повсякденну активність [28].

Продемонстровано ефективність гімекромону при хронічному біліарному панкреатиті. Так, у дослідженні А. Okhlobystin та співавторів проаналізовано 6000 історій хвороби пацієнтів академічної клініки. Виділено 30 хворих, у яких було діагностовано і біліарний сладж, і хронічний панкреатит. Нормальний діаметр вірсунгової протоки фіксували лише у 36% пацієнтів; періампулярний дивертикул — у 13%; набряк фатерового соска — у 38%, папілярний фіброз — у 13% хворих. У купіруванні болю була ефективною монотерапія гімекромомом 400 мг 3 рази на добу впродовж 3 тижнів ($t=7,92$; $p=0,0001$). Вихідний діаметр головної панкреатичної протоки негативно корелював з вираженістю болю після лікування ($r=-0,867$; $p=0,002$) [29].

В експерименті доведено безпеку тривалого безперервного застосування гімекромону протягом 2 місяців [37].

З лікувальною метою використовують гідрокарбонатно-хлоридно-натрієві мінеральні води: «Есентуки» — на Північному Кавказі (№№ 4 та 17), «Боржомі» — в Грузії, «Березовську» — в Україні; гідрокарбонатно-сульфатні мінеральні води: «Джермук» — у Вірменії, «Слов'янівську» — на Північному Кавказі; хлоридно-сульфатні мінеральні води: «Трускавецьку» («Нафтуся») — в Україні, «Іжевську» — у Татарстані та багато інших. Із мінеральних вод, що застосовуються при безкам'яному холециститі, слід також згадати карловарську (Чехія) та Віші (Франція). Мінеральну воду при хронічному безкам'яному холециститі необхідно приймати у теплом (37 °С) або навіть гарячому (40–45 °С) вигляді по 0,5–1,5 склянки (починати з мінімальної дози) 3 рази на добу за 30 хв — 1,5 год до їди (залежно від стану шлункової секреції); у разі використання пляшкових мінеральних вод потрібно попередньо видалити газ і підігріти [13].

Ось як про лікувальні мінеральні води писав С. П. Боткін [3]: «...Думаю, що мінеральні води (Карлсбад, Есентуки, Віші тощо) діють, збільшуючи кількість жовчі, виполіскуючи, так би мовити, міхур і протоки і знищуючи умови для подальшого наростання хвороби. Звичайно при цьому через рік або два камені знову показуються, знову треба виполіскувати їх, що й робиться. <...> Кожна з вод має свої особливості і кожен випадок необхідно індивідуалізувати, що, треба зізнатися, є питанням досить складним».

Основне узагальнення видатного клініциста, яке має практичне значення у гастроентерологічній практиці й сьогодні.

Холекінетики зазвичай діють через збільшення продукції ХЦК слизовою оболонкою ДПК. У результаті посилюються скорочення ЖМ та знижується тонус СО. До холекінетиків відносять холецистокінін-октапептид, багатоатомні спирти, сорбіт та ксиліт, магнію сульфат, карловарську сіль, препарати барбарису (берберину бісульфат), церулетид.

Холекінетики рідко призначають для планового лікування при гіпокінетичній дисфункції ЖМ (крім берберину бісульфату). Ці препарати зазвичай застосовують для діагностичного дуоденального зондування, а також для беззондового дуоденального тюбажу, тобто для сліпого зондування.

Література:

1. Аршинов П. С., Коліуш О. І., Мухіна Е. П., Васильєва В. В. Терапія, що коригує дискінезії жовчовивідної системи при гепатиті А з тривалою реконвалесценцією. *Вірусні хвороби, токсоплазмоз, хламідіоз. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України*. Тернопіль: Б. в., 2004. С. 10–11.
2. Бабак О. Я., Соломенцева Т. А. Влияние комбинированной антигомотоксической терапии на состояние слизистых оболочек желудка и пищевода у больных хроническим гастритом и эзофагитом. *Сучасна гастроентерологія*. 2005. № 4. С. 67–70.
3. Боткин С. П. О желчной колике: Курс клиники внутренних болезней и клинические лекции. М.: Медгиз, 1950. Т. 2. (Клин. лекции). С. 467–505.
4. Губергриц Н. Б., Колкіна В. Я. Эффективность антигомотоксической терапии при сочетании алкогольных заболеваний печени и поджелудочной железы. *Сучасна гастроентерологія*. 2004. № 1. С. 34–39.
5. Губергриц Н. Б., Колкіна В. Я. Антигомотоксична терапія в реабілітації хворих хронічним панкреатитом: метод. рекомендації МОЗ України. Київ, 2005. 32 с.
6. Звягинцева Т. Д., Гриднева С. В. Дисфункция сфинктера Одди и ее коррекция. *Укр. мед. газета*. 2006. № 1. С. 6–7.
7. Комплексные антигомотоксические препараты. Киев: Б. и., 2004. 279 с.
8. Крылова В. Ю. Применение антигомотоксических препаратов для устранения побочных эффектов при длительном приеме антиконвульсантов. *Вісник епілептіології*. 2005. № 1. С. 83.
9. Никула Т. Д., Мойсеенко В. О., Біякова О. В. Застосування комплексних антигомотоксичних препаратів при захворюваннях гепатобіліарної системи. *Бiol. терапія*. 2003. № 1. С. 30–33.
10. Охлобыстин А. В., Уфимцева А. К. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020. Т. 18, № 5. С. 66–74.
11. Скакун Н. П., Губергриц А. Я. Фармакотерапия заболеваний печени и желчных путей. Киев: Здоров'я, 1971. 148 с.

При гіперкінетичній дисфункції ЖМ призначають холеретики, особливо у разі поєднання дисфункції з хронічним безкам'яним холециститом. При гіпокінетичній дисфункції ЖМ показані холекінетики, а у разі її поєднання з холециститом — і холеретики. Так, продемонстровано значну ефективність лікування пацієнтів з гіпокінетичною дисфункцією ЖМ шляхом застосування УДХК [13].

Завершуємо статтю жаргівливим віршем невідомого автора:

Жовчний міхур.

*Завжди на когось він злий і сердитий,
Жовцю своєю до країв він налитий —
Рідиною гіркою такою особливою,
Вона нам потрібна, щоб перетравити
Суп і котлету, і вінегрет.
Словом, усе, що з'їмо на обід!*

12. Терапия заболеваний желудочно-кишечного тракта с применением антигомотоксических препаратов: метод. рекомендации. Киев: Б. и., 2004. 120 с.
13. Циммерман Я. С. Гастроэнтерология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 816 с.
14. Чекман І. С. Клінічна фітотерапія. Київ: ТОВ «РАДА», 2006. 655 с.
15. Abate A., Dimartino V., Spina P., Costa P. L., Lombardo C., Santini A., Del Piano M., Alimonti P. Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: a multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp. Clin. Res.* 2001. Vol. 27, No 5–6. P. 223–231.
16. Aguilar K., Sharma A. K., Yang T., Mehta D., Panda C. S., Lokeshwar V. B. Teaching an Old Drug a New Trick: Targeting Treatment Resistance in Genitourinary Cancers. *J. Cell. Signal.* 2024. Vol. 5, No 2. P. 51–56.
17. 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. Vol. 98, No 39. P. 1529–1533. German.
18. Fang Y., Wang H., Zhu W., Wang L., Liu H., Xu X., Yin W., Sima Y., Xu S. Antioxidative properties of 4-methylumbelliferone are related to antibacterial activity in the silkworm (*Bombyx mori*) digestive tract. *J. Comp. Physiol. B.* 2014. Vol. 184, No 6. P. 699–708.
19. Fischer D., Krumme H. Vergleich der Wirksamkeit von 4-Methylumbelliferon und Hyoscin-N-butylbromid in der Therapie nach Gallenwegeseingriffen [Comparison of effectiveness of 4-methylumbelliferone and hyoscine-N-butylbromide in therapy following biliary tract surgery]. *Med. Welt.* 1980. Vol. 31, No 23. P. 894–897. German.
20. Garrett E. R., Venitz J., Eberst K., Cerda J. J. Pharmacokinetics and bioavailabilities of hymecromone in human volunteers. *Biopharm. Drug Dispos.* 1993. Vol. 14, No 1. P. 13–39.
21. Heistermann H. P., Krawzak H. W., Andrejewski K., Hohlbach G. Pharmakologische Beeinflussung der postprandialen Gallengangskinetik — Sonographische

- Lumenmessung des Gallenganges [Pharmacologic modification of postprandial bile duct kinetics – ultrasound measurement of the lumen of the bile duct]. *Ultraschall. Med.* 1997. Vol. 18, No 2. P. 84–87. German.
22. Hoffmann R. M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D. J., Kruis W. Gallensäure-unabhängige Wirkung von Hymecromon auf die Gallesekretion und die Motilität der Gallenwege [Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2005. Vol. 130, No 34–35. P. 1938–1943. German.
 23. Krawzak H. W., Heistermann H. P., Andrejewski K., Hohlbach G. Postprandial bile-duct kinetics under the influence of 4-methylumbelliferone (hymecromone). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1995. Vol. 33, No 10. P. 569–572.
 24. Lopez-Gonzalez J. S., Prado-Garcia H., Aguilar-Cazares D., Molina-Guarneros J. A., Morales-Fuentes J., Mandoki J. J. Apoptosis and cell cycle disturbances induced by coumarin and 7-hydroxycoumarin on human lung carcinoma cell lines. *Lung Cancer.* 2004. Vol. 43, No 3. P. 275–283.
 25. Mühlig J. Hymecromone in postoperative therapy after choledochotomy. *MMW, Munchener medizinische Wochenschrift.* 1983. Vol. 125, No 16. P. 345–347.
 26. Nagy N., Kaber G., Sunkari V. G., Marshall P. L., Hargil A., Kuipers H. F., Ishak H. D., Bogdani M., Hull R. L., Grandoch M., Fischer J. W., McLaughlin T. L., Wight T. N., Bollyky P. L. Inhibition of hyaluronan synthesis prevents β -cell loss in obesity-associated type 2 diabetes. *Matrix Biol.* 2023. Vol. 123. P. 34–47.
 27. Nagy N., Kuipers H. F., Frymoyer A. R., Ishak H. D., Bollyky J. B., Wight T. N., Bollyky P. L. 4-methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 123.
 28. Nersesov A. V., Kaybullaeva D. A., Rakhmetova V. S., Lozinskaya I. A., Kurmangalieva A. K., Ahyupova 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. Vol. 31, No 5. P. 34–50.
 29. Okhlobystin A., Budzinsky S., Okhlobystina O., Ponkratova N., Ivashkin V. Impact of Biliary Sludge to Development of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology.* 2017. Vol. 17, No 3, Suppl. P. S74–75.
 30. Petrioli G. Perorale Hymecromon-Behandlung bei Patientinnen unter langjähriger Psychopharmaka-Therapie [Peroral hymecromone treatment of female patients under long term therapy with psychopharmaceuticals]. *Fortschr. Med.* 1979. Vol. 97, No 25–26. P. 1174–1178. German.
 31. Piccioni F., Fiore E., Bayo J., Atorrasagasti C., Peixoto E., Rizzo M., Malvicini M., Tirado-González I., García M. G., Alaniz L., Mazzolini G. 4-methylumbelliferone inhibits hepatocellular carcinoma growth by decreasing IL-6 production and angiogenesis. *Glycobiology.* 2015. Vol. 25, No 8. P. 825–835.
 32. 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. Vol. 108, No 6. P. 513–517. Italian.
 33. Ramesh B., Pugalendi K. V. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. *J. Med. Food.* 2006. Vol. 9, No 4. P. 562–566.
 34. Sim M. O., Ham J. R., Lee H. I., Seo K. I., Lee M. K. Long-term supplementation of umbelliferone and 4-methylumbelliferone alleviates high-fat diet induced hypertriglyceridemia and hyperglycemia in mice. *Chem. Biol. Interact.* 2014. Vol. 216. P. 9–16.
 35. Stacchino C., Spanò R., Pettiti A. Spasmolytic activity of some 4-methylumbelliferone derivatives. *Boll. Chim. Farm.* 1983. Vol. 122, No 3. P. 158–160.
 36. Staritz M. Pharmacology of the sphincter of Oddi. *Endoscopy.* 1988. Vol. 20, Suppl. 1. P. 171–174.
 37. Štěpánková K., Mareková D., Kubášová K., Sedláček R., Turnovcová K., Vacková I., Kubinová Š., Makovický P., Petrovičová M., Kwok J. C. F., Jendelová P., Machová Urdžíková L. 4-Methylumbelliferone treatment at a dose of 1.2 g/kg/day is safe for long-term usage in rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No 4. P. 3799.
 38. Takeda S., Aburada M. The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J. Pharmacobiodyn.* 1981. Vol. 4, No 9. P. 724–734.
 39. Tanayama S., Kanai Y. Studies on increased bile formation produced by polyoxybenzenes in rats. *Jpn. J. Pharmacol.* 1977. Vol. 27, No 1. P. 71–78.
 40. Ursofalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. Freiburg, 2005. 199 p.
 41. 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. Vol. 50, No 7. P. 436–440. German.
 42. Yang S., Ling Y., Zhao F., Li W., Song Z., Wang L., Li Q., Liu M., Tong Y., Chen L., Ru D., Zhang T., Zhou K., Zhang B., Xu P., Yang Z., Li W., Song Y., Xu J., Zhu T., Shan F., Yu W., Lu H. Hymecromone: a clinical prescription hyaluronan inhibitor for efficiently blocking COVID-19 progression. *Signal. Transduct. Target. Ther.* 2022. Vol. 7, No 1. P. 91.
 43. Yoshida E., Kudo D., Nagase H., Shimoda H., Suto S., Negishi M., Kakizaki I., Endo M., Hakamada K. Antitumor effects of the hyaluronan inhibitor 4-methylumbelliferone on pancreatic cancer. *Oncol. Lett.* 2016. Vol. 12, No 4. P. 2337–2344.

UA Жовчогінні засоби: класика та сучасність

Н. Б. Губергриц^{1,2}, Н. В. Беляєва^{2,3}

¹Донецький національний медичний університет МОЗ України, Лиман, Україна

²Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

³Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

Ключові слова: жовчогінні препарати, холеретики, холекінетики, рослинні жовчогінні засоби, гідрохолеретики, гімекромон

Жовчогінні препарати — одні з найбільш затребуваних у клінічній практиці, хоча доказову базу має лише гімекромон — Білодді.

Усі жовчогінні засоби поділяють на холеретики — препарати, які посилюють продукцію жовчі печінкою; холекінетики — лікарські засоби, що посилюють скорочення жовчного міхура і прискорюють евакуацію жовчі з нього в дванадцятипалу кишку. Однак цей поділ є умовним, тому що жовчогінні препарати зазвичай мають і холеретичні, і холекінетичні ефекти, виражені різною мірою в кожного засобу і лише переважають один над одним. У групі холеретиків виділяють гідрохолеретики — ліки, які підвищують секрецію жовчі завдяки водному компоненту.

Результатом дії холеретиків є не тільки збільшення об'єму жовчі, що продукується печінкою, але й підвищення вмісту в жовчі солей жовчних кислот, що сприяє зниженню літогенності жовчі; посилення продукції підшлункової залозою ліпази та бікарбонатів (цей факт у низці випадків відіграє позитивну роль, але в деяких випадках — негативну); зменшення процесів бродіння у кишечнику, що сприяє корекції складу кишкової флори.

Холекінетики зазвичай діють через збільшення продукції холецистокініну слизовою оболонкою дванадцятипалої кишки. У результаті посилюються скорочення жовчного міхура та знижується тонус сфінктера Одді. До холекінетиків відносять холецистокінін-октапептид, багатоатомні спирти, сорбіт та ксиліт, магнію сульфат, карловарську сіль, препарати барбарису, церулетид. Холекінетики рідко призначають для планового лікування пацієнтів з гіпокінетичною дисфункцією жовчного міхура. Ці препарати зазвичай застосовують для діагностичного дуоденального зондування, а також для беззондового дуоденального тюбажу.

Сучасний жовчогінний препарат, що має властивості гідрохолеретика та селективний спазмолітичний вплив на біліарні сфінктери, зокрема на сфінктер Одді, — гімекромон (Білодді), синтетичний аналог природної речовини умбеліферону. Лікарський засіб має велику доказову базу, зареєстрований у багатьох країнах Євросоюзу для терапії хворих із біліарними дисфункціями, купірування біліарного болю, диспептичних явищ завдяки холеретичному ефекту та спазмолітичній дії на біліарні сфінктери без стимуляції скорочення жовчного міхура. Гімекромон знижує базальний тиск сфінктера Одді та пролонгує час відкриття сфінктера, тим самим збільшуючи (відновлюючи) пасаж жовчі жовчними шляхами.

Це єдиний жовчогінний препарат, який не протипоказаний при жовчнокам'яній хворобі.

EN Cholagogues: classic and modern

N. B. Gubergrits^{1,2}, N. V. Byelyayeva^{2,3}

¹Donetsk National Medical University of the MoH of Ukraine, Lyman, Ukraine

²Into Sana Multifield Clinic, Odesa, Ukraine

³Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

Key words: cholagogues, cholagogues, cholekinetics, herbal cholagogues, hydrocholagogues, hymecromone

Cholagogues are among the most popular in clinical practice, although only hymecromone (Biloddi) has an evidence base.

All cholagogues are divided into two categories: cholagogues, which increase the liver's bile production, and cholekinetics, which increase the gallbladder's contractions and speed up the passage of bile from it into the duodenum. However, this division is arbitrary because cholagogues typically have both cholagogic and cholekinetic effects, which are expressed to varying degrees in each drug and only prevail over each other. Hydrocholagogues are distinguished in the group of cholagogues — drugs that increase bile secretion due to the water component.

The action of cholagogues not only increases the liver's bile production volume, but also boosts the bile's bile salt content, thereby reducing its lithogenicity. The pancreas produces more lipase and bicarbonates, which can have both positive and negative effects. Additionally, it reduces the fermentation processes in the intestine, aiding in the correction of the intestinal flora's composition.

Cholekinetics usually act by increasing the production of cholecystokinin by the duodenal mucosa. As a result, gallbladder contractions increase, and the tone of Oddi's sphincter decreases. Cholekinetics include cholecystokinin octapeptide, polyhydric alcohols, sorbitol and xylitol, magnesium sulfate, Carlsbad salt, barberry preparations, and ceruletide. Cholekinetics are rarely administered for the planned treatment of hypokinetic dysfunction of the gallbladder. These drugs are usually used for diagnostic duodenal intubation as well as for non-tube duodenal tubage. A modern cholagogic drug with hydrocholagogic properties and selective spasmolytic effect on the biliary sphincters, including the Oddi sphincter — hymecromone (Biloddi) — a synthetic analogue of the natural substance umbeliferone. The drug has an extensive evidence base and is registered in many countries of the European Union for the treatment of biliary dysfunctions, relief of biliary pain, and dyspeptic phenomena due to the cholagogic effect and spasmolytic effect on the biliary sphincters in the absence of stimulation of gallbladder contraction. Hymecromone reduces the basal pressure of Oddi's sphincter and prolongs its opening time, thereby increasing (restoring) bile passage through the bile ducts. This is the only cholagogue that is not contraindicated in cholelithiasis.