

Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ

Ю.А. Кучерявый^{✉1}, С.В. Черемушкин^{2,3}

¹АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ЧУЗ «Центральная клиническая больница "РЖД-Медицина"», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Сравнить терапевтическую эффективность референтного лекарственного препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) для Российской Федерации (Урсофальк) и генерических препаратов УДХК других производителей в растворении билиарного сладжа (БС).

Материалы и методы. Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования до февраля 2022 г. Критериями включения в метаанализ были контролируемые исследования, исследования с применением референтного препарата для РФ, Урсофалька, в одной из групп, диагностика и последующая оценка динамики разрешения БС по данным трансабдоминального ультразвукового исследования, отсутствие одномоментного применения другой терапии, способной повлиять на терапевтические исходы, документированная конечная точка, отражающая процент полного разрешения БС в каждой из сравниваемых групп.

Результаты. В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 671 пациента с БС (324 – группы с применением Урсофалька, 347 – группы с применением других препаратов УДХК). При применении любых препаратов УДХК обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес составила 52,010% (95% доверительный интервал – ДИ 36,554–67,272; индекс гетерогенности – $I^2=94,07\%$), а через 6 мес – 78,204% (95% ДИ 67,840–87,024; $I^2=86,90\%$). При применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941; $I^2=87,53\%$), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390; $I^2=95,24\%$). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (отношение шансов – ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777; $I^2=74,52\%$). Аналогичная тенденция сохранилась при оценке эффективности 6-месячного курса терапии (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388; $I^2=26,41\%$). Так, обобщенная частота растворения БС в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198; $I^2=64,98\%$), а других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491; $I^2=43,22\%$).

Заключение. Настоящий метаанализ продемонстрировал, что референтный лекарственный препарат УДХК для РФ (Урсофальк) эффективнее генерических препаратов УДХК других производителей в растворении БС.

Ключевые слова: билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, холелитиаз, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк

Для цитирования: Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. Consilium Medicum. 2022;24(12):9–13. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429

Введение

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является широко распространенным заболеванием пищеварительной системы и частой причиной госпитализаций, ассоциированных с высокими экономическими затратами на лечение [1]. Согласно некоторым данным глобальная частота выявления ЖКБ у взрослых достигает 20% и имеет тенденцию к росту [1–3]. Патогенез образования камней в желчном пузыре детерминируется сложным многофакторным процессом с участием гендерных, генетических, средовых факторов риска, определенных паттернов образа жизни и диеты, а также сопутствующих заболеваний [4–6]. Клиническое течение ЖКБ варьирует от бессимптомного носительства до неосложненного симптоматического заболевания с болями приступами и осложненного течения, требующего оперативного вмешательства [2, 4, 6]. В когортных исследованиях с длительным периодом наблюдения (7–20 лет) частота развития осложненных форм ЖКБ варьирует от 3 до 8% [6].

Актуальной задачей клинической медицины является лекарственная профилактика прогрессирования ЖКБ на начальной стадии, когда формируется билиарный сладж (БС) – предкаменная стадия ЖКБ [7]. Распространенность БС в структуре лиц с гастроэнтерологическими жалобами составляет 7,5%, а у лиц с клиническими проявлениями би-

лиарной диспепсии достигает 24,4–55% [8, 9]. Частота формирования желчных камней в течение 1 года при наличии БС может достигать 20% и более [10].

В настоящее время единственным фармакологическим препаратом с убедительной доказательной базой патогенетически обоснованного, клинически эффективного и безопасного воздействия на различные звенья билиарного литогенеза является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [11]. УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула желчных кислот у человека. Как компонент медвежьей желчи УДХК применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени [12]. Литолитические свойства терапевтических доз УДХК в отношении БС обусловлены снижением степени насыщения желчи холестерином (посредством уменьшения его абсорбции в кишечнике и снижения синтеза ХС в печени), а также увеличением дисперсии холестерина из БС (благодаря высокой гидрофильности) [12, 13]. В Российской Федерации представлено несколько брендовых лекарственных средств с действующим веществом УДХК, при этом референтным препаратом УДХК является немецкий препарат Урсофальк (Dr Falk Pharma GmbH) [14]. Существуют данные, что концентрация

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Кучерявый Юрий Александрович** – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отд-нием АО «Ильинская больница». E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черемушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», ЧУЗ «ЦКБ "РЖД-Медицина"». ORCID: 0000-0002-0982-2006

✉ **Yury A. Kucheryavyy** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Ilyinskaya Hospital. E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine". ORCID: 0000-0002-0982-2006

Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis

Yury A. Kucheryavyi^{✉1}, Sergei V. Cheremushkin^{2,3}

¹Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia

Abstract

Aim. To compare the therapeutic efficacy of the reference drug ursodeoxycholic acid (UDCA) for Russian Federation (Ursolfalk) and generic UDCA preparations of other manufacturers in the solution of biliary sludge (BS).

Materials and methods. The search for studies was carried out in the electronic databases MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Russian Science Citation Index (RSCI) until February 2022. Inclusion criteria for the meta-analysis were controlled trials, trials using the reference drug for RF – Ursolfalk in one of the groups, diagnosis and subsequent assessment of the dynamics of resolution of BS according to transabdominal ultrasound, the absence of simultaneous use of other therapy that could affect therapeutic outcomes, a documented endpoint, which reflects the percentage of the total resolution of the BS in each of the compared groups.

Results. The final analysis included 6 studies involving 671 patients with BS (324 with Ursolfalk, 347 with other UDCA). When using any UDCA preparations, the generalized frequency of BS dissolution within 3 months was 52.010% (95% confidence interval – CI 36.554–67.272; $I^2=94.07\%$), and after 6 months – 78.204% (95% CI 67.840–87.024; $I^2=86.90\%$). When using the RF reference drug Ursolfalk, the generalized frequency of dissolution of BS during 3 months of therapy was 64.826% (95% CI 49.242–78.941; $I^2=87.53\%$), while when using other UDCA drugs it was 39.187% (95% CI 17.520–63.390; $I^2=95.24\%$). Ursolfalk was more effective than other UDCA preparations (odds ratio – OR 3.183; 95% CI 1.495–6.777; $I^2=74.52\%$). A similar trend persisted when evaluating the effectiveness of a 6-month course of therapy (OR 4.614; 95% CI 2.881–7.388; $I^2=26.41\%$). Thus, the generalized frequency of dissolution of BS in the Ursolfalk groups was 88.381% (95% CI 80.890–94.198; $I^2=64.98\%$), and for other UDCA drugs – 65.978% (95% CI 60.125–71.491; $I^2=43.22\%$).

Conclusion. This meta-analysis demonstrated that the reference drug UDCA for RF (Ursolfalk) is more effective than generic UDCA drugs from other manufacturers in diluting BS.

Keywords: biliary sludge, cholelithiasis, ursodeoxycholic acid, Ursolfalk

For citation: Kucheryavyi YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. Consilium Medicum. 2022;24(12):9–13. DOI: 10.26442/20751753.2022.12.201429

УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут отличается гетерогенностью, что может отражаться на терапевтической эффективности лечения [15].

Цель метаанализа – сравнение терапевтической эффективности референтного лекарственного препарата УДХК для РФ (Урсофальк) и генерических препаратов УДХК других производителей в растворе в БС.

Материалы и методы

Поиск исследований

Поиск исследований проводился в электронных базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) до февраля 2022 г. В вышеуказанных базах нами анализировались заголовки и абстракты. Для поиска использовались следующие комбинации ключевых слов: «урсодезоксихолевая» и «сладж», «урсодезоксихолевая» и «сравнительная», «урсотерапия» и «сладж», «билиарный сладж» и «терапия», «билиарный сладж» и «лечение», а также их аналоги на английском языке (для поиска в иностранных базах данных).

Критерии отбора исследований

Критерии включения в метаанализ: контролируемые исследования, исследования с применением референтного препарата для РФ, Урсофальк, в одной из групп, диагностика и последующая оценка динамики разрешения БС по данным трансабдоминального ультразвукового исследования, отсутствие одномоментного применения другой терапии, способной повлиять на терапевтические исходы, документированная конечная точка, отражающая процент полного разрешения БС в каждой из сравниваемых групп.

Экстракция данных

Исследователи независимо друг от друга занимались экстракцией данных, используя стандартизированные формы. Анализировались год публикации, количество пациентов в исследовании, средний возраст пациентов, средняя масса

тела пациентов, индекс массы тела (ИМТ) пациентов, применяемая дозировка УДХК, общий размер выборки пациентов в группе Урсофальк, общий размер выборки пациентов в группах с применением других препаратов УДХК. Любые разногласия разрешались консенсусом.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения MedCalc 20.026 (Бельгия) в среде Microsoft Windows 11 (США). Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ) полного разрешения БС в сравниваемых группах. Гетерогенность между различными работами оценивалась при помощи Cochrane's Q-критерия и I^2 -критерия. При результатах $p<0,05$ и $I^2>50$ констатировалось наличие значимой гетерогенности. Вероятность наличия публикационной ошибки оценивалась при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета корреляционного теста Бетта-Мазумдара и теста регрессии Эггера.

Результаты

Поиск исследований

Поиск по электронным базам данных выявил 46 работ для последующего анализа. Из них было исключено 31 неоригинальное исследование (23 – обзоры; 2 – экспериментальные исследования; 4 – клинические примеры; 2 – прочие нерелевантные работы). Отобранные 15 работ детально анализировались на соответствие критериям включения и наличие дублирования в других базах данных, после чего 9 исследований было исключено (рис. 1). В итоге 6 оригинальных исследований было включено в настоящий метаанализ (табл. 1) [16–21].

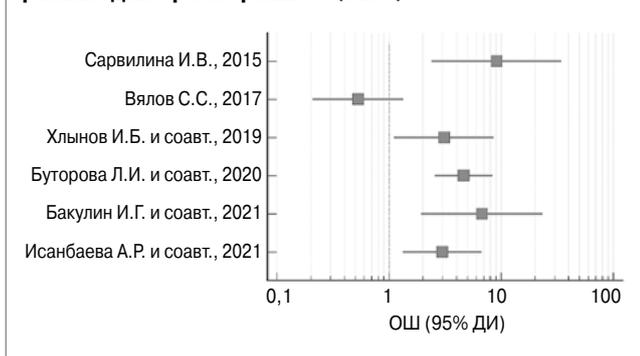
Характеристика включенных исследований

В итоговый анализ было включено 6 исследований с участием 671 пациента с БС (324 из группы с применением Урсофальк, 347 – группы с применением других пре-

Рис. 1. CONSORT-диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.



Рис. 2. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении БС (3 мес).



паратов УДХК), выполненных в России [16–21]. Средний возраст пациентов во включенных исследованиях составил 43,750 года (95% ДИ 37,572–49,928), средняя масса тела – 75,950 кг (95% ДИ 69,149–82,751), ИМТ – 27,616 кг/м² (95% ДИ 21,126–34,107).

Эффективность растворения БС

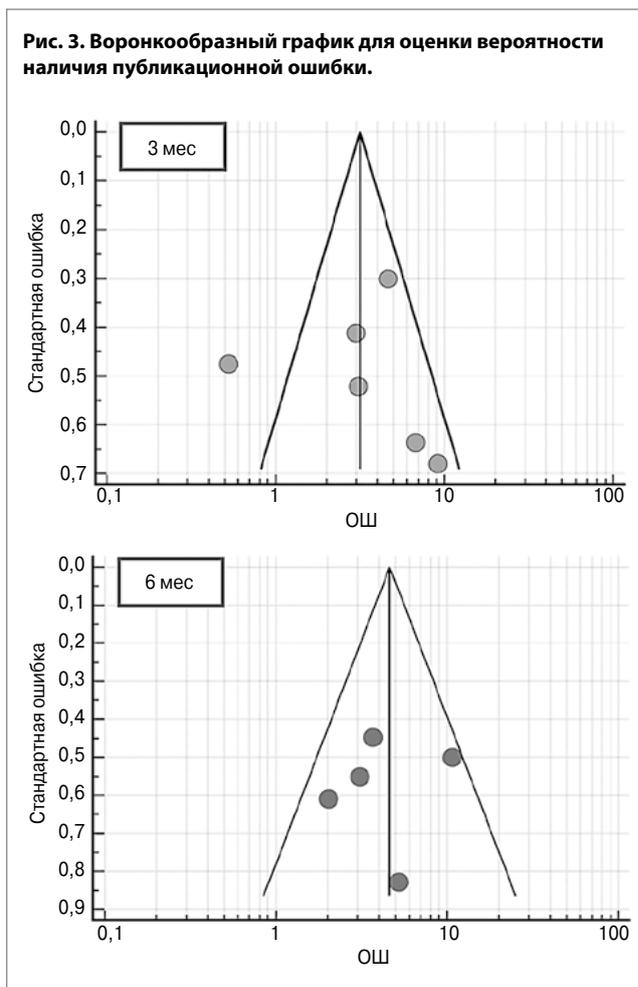
При применении любых препаратов УДХК обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес составила 52,010% (95% ДИ 36,554–67,272; I²=94,07%), а через 6 мес – 78,204% (95% ДИ 67,840–87,024; I²=86,90%); рис. 2.

В 5 включенных исследованиях продемонстрирована большая эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК [16, 18–21], в 1 исследовании получены противоположные данные [17]. При применении референтного для РФ препарата Урсофальк обобщенная частота растворения БС в течение 3 мес терапии составила 64,826% (95% ДИ 49,242–78,941; I²=87,53%), тогда как при использовании других препаратов УДХК – 39,187% (95% ДИ 17,520–63,390; I²=95,24%). Урсофальк оказался эффективнее других препаратов УДХК (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777; I²=74,52%). Аналогичная тенденция сохранилась при оценке эффективности 6-месячного курса терапии (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388; I²=26,41%). Так, обобщенная частота растворения БС в группах Урсофалька составила 88,381% (95% ДИ 80,890–94,198; I²=64,98%), а других препаратов УДХК – 65,978% (95% ДИ 60,125–71,491; I²=43,22%).

Таблица 1. Характеристика отобранных исследований

Исследование, год	Применяемая дозировка препаратов УДХК	Количество пациентов (Урсофальк), n	Количество пациентов (другие УДХК), n
Сарвилина И.В., 2015 [16]	750–1000 мг/сут	40	40
Вялов С.С., 2017 [17]	750 мг/сут	50	70
Хлынов И.Б. и соавт., 2019 [18]	10 мг/кг в сутки	35	41
Буторова Л.И. и соавт., 2020 [19]	10 мг/кг в сутки	115	110
Бакулин И.Г. и соавт., 2021 [20]	10 мг/кг в сутки	31	34
Исанбаева А.Р. и соавт., 2021 [21]	500–1000 мг/сут	53	52

Рис. 3. Воронкообразный график для оценки вероятности наличия публикационной ошибки.

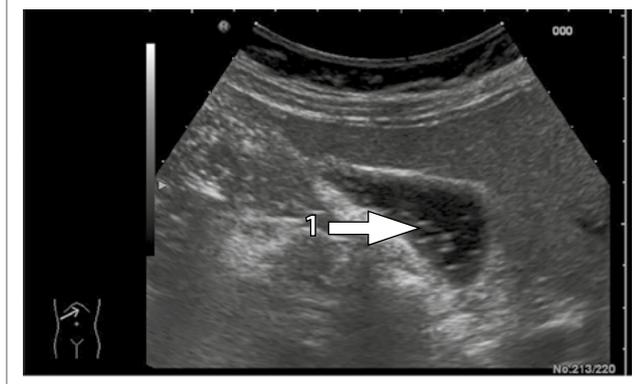


Вероятность наличия публикационного смещения оценена при помощи построения воронкообразной диаграммы рассеяния, а также расчета теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Этгера как для 3-месячной, так и 6-месячной терапии. При визуальном анализе воронкообразных диаграмм рассеяния (рис. 3) существенной асимметрии выявлено не было. Помимо этого, наличие значимого публикационного смещения было исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара (3 мес, p=0,3476; 6 мес, p=0,6242) и теста регрессии Этгера (3 мес, p=0,9713; 6 мес, p=0,8143).

Обсуждение

Актуальность ЖКБ в структуре заболеваний гастроэнтерологического профиля подчеркивается не только широким распространением данного заболевания, достигающим 20% в мировой взрослой популяции, но и

Рис. 4. Билиарный сладж 1-го типа: 1 – гиперэхогенные включения в полости желчного пузыря.



риском осложненного течения, требующего оперативного вмешательства [2, 3]. БС, входящий в континуум ЖКБ, рассматривается как ступень, предшествующая формированию холестериновых камней, успешно поддающаяся лекарственной терапии [7, 19]. Основным методом диагностики БС является трансабдоминальное ультразвуковое исследование, позволяющее дифференцировать тип сладж-синдрома. Так, 1-й тип представляет собой взвесь маленьких, точечных и смещаемых гиперэхогенных частиц без акустической тени, выявляемых при изменении положения тела пациента (рис. 4).

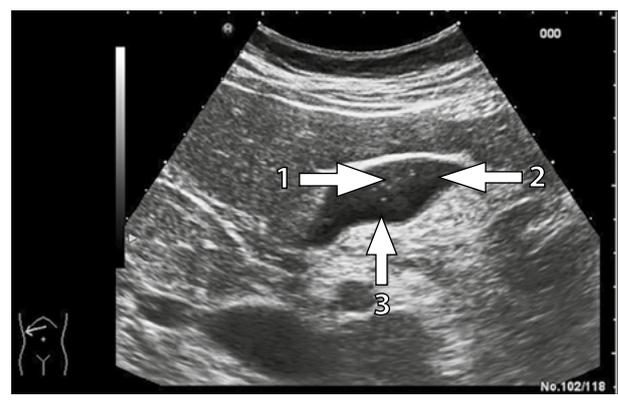
Для 2-го типа характерна эхогенная желчь с наличием сгустков различной эхогенности с четкими или размытыми контурами, не дающих акустической тени. Тип 3 определяется при сочетании эхогенной желчи со сгустками, иногда дающими акустическую тень, с микролитиазом (рис. 5) [10].

Многочисленными исследованиями показано, что прием УДХК способствует регрессу риска камнеобразования и разрешению БС. Достаточно иллюстративными являются результаты метаанализа D. Magouliotis и соавт. (2017), в котором показано, что использование УДХК у лиц высокого риска камнеобразования (пациенты, перенесшие бариатрические операции) значимо профилактировало этот процесс (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,17–0,38; $p < 0,00001$) [22]. В РФ представлено несколько брендовых лекарственных средств с действующим веществом УДХК, чья терапевтическая эквивалентность может быть неоднородной.

Настоящий метаанализ, объединивший результаты 6 контролируемых исследований, продемонстрировал, что референтный препарат для РФ, Урсофальк, оказался эффективнее других препаратов УДХК в растворении БС при оценке как через 3 мес терапии (ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388). Стоит отметить, что в отдельных работах отмечено преимущество Урсофалька перед другими препаратами УДХК не только в скорости растворения БС, но и купировании клинических признаков заболеваний билиарной системы (боль билиарного типа, билиарная диспепсия) [19, 21].

В нашей работе есть несколько недостатков. Во-первых, включенные в метаанализ исследования характеризуются значительной гетерогенностью используемых дозировок УДХК. Во-вторых, в каждом исследовании стоит учитывать определенную субъективность интерпретации данных динамики регресса БС по ультразвуковой картине, зависящую от врача-оператора, однако более объективных методов диагностики БС не существует. Вместе с тем, учитывая достаточно гомогенный дизайн проанализированных исследований и фактическую однородность полученных авторами результатов (только 1 исследование выводится из общего пула), можно сделать вывод о высокой достоверности этих находок.

Рис. 5. Билиарный сладж 3-го типа: 1 – гиперэхогенные включения; 2 – сгустки эхогенной желчи; 3 – слой менее густой, более однородной желчи.



Заключение

Таким образом, настоящий метаанализ продемонстрировал, что референтный лекарственный препарат УДХК для РФ (Урсофальк) эффективнее генерических препаратов УДХК других производителей в растворении БС.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of Interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2015.08.045
2. Stokes CS, Lammert F. Excess Body Weight and Gallstone Disease. *Visc Med*. 2021;37(4):254-60. DOI:10.1159/000516418
3. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016;65(1):146-81. DOI:10.1016/j.jhep.2016.03.005
4. Song ST, Shi J, Wang XH, et al. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study. *J Dig Dis*. 2020;21(4):237-45. DOI:10.1111/1751-2980.12857
5. Gutt C, Schläfer S, Lammert F. The Treatment of Gallstone Disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(9):148-58. DOI:10.3238/arztebl.2020.0148
6. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(2):81-9. DOI:10.1097/MOG.0000000000000418
7. Маев И.В., Гуленченко Ю.С., Дичева Д.Т., др. Клиническое значение билиарного сладжа как предкаменной стадии желчнокаменной болезни. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):4 [Maev IV, Gulenchenko YuS, Dicheva DT, et al. The clinical significance of biliary sludge as a pre-stone stage of gallstone disease. *Consilium Medicum*. 2013;15(8):4 (in Russian)].
8. Вихрова Т.В. Билиарный сладж и его клиническое значение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003 [Vikhrova TV. Biliarnyi sladzh i ego klinicheskoe znachenie. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].

9. Григорьева И.Н. Билиарный сладж. *РЖГК*. 2009;19(3):32-7 [Grigorieva IN. Biliary sludge. *RJGGK*. 2009;19(3):32-7 (in Russian)].
10. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2012;2:18-21 [Ilchenko AA. Biliary sludge: causes of formation, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum*. 2012;2:18-21 (in Russian)].
11. Абгаджва Э.З., Тельных Ю.В. Патогенетическая терапия и исходы сладжа желчного пузыря. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;128(4):67-71 [Abgadzava EZ, Telynykh YV. Pathogenetic therapy and of the gallbladder sludge outcomes. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;128(4):67-71 (in Russian)].
12. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология*. 2012;3:10-2 [Minushkin ON, Elizavetina GA, Ivanova OI, Shaposhnikova OF. Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with biliary sludge. *Effective pharmacotherapy. Gastroenterology*. 2012;3:10-2 (in Russian)].
13. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2017;2:80-7 [Kazyulin AN, Goncharenko AYU, Kalyagin IE. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the «first contact physicians. *RMJ Medical review*. 2017;2:80-7 (in Russian)].
14. Взаимозаменяемые лекарственные препараты (п. 4 ч. 4 ст. 3 Федерального закона от 27.12.2019 № 475-ФЗ, п. 8 постановления Правительства от 05.09.2020 № 1360) [Interchangeable medicines (clause 4, part 4, article 3 of the Federal Law of December 27, 2019 No. 475-FZ, clause 8 of Government Decree No. 1360 of September 5, 2020) (in Russian)].
15. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М.: Форте-принт, 2013 [Loranskaya ID. Funktsional'nye rasstroistva biliarnogo trakta. Moscow: Forte-print, 2013 (in Russian)].
16. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Comparative clinical and economic analysis of the use of ursodeoxycholic acid preparations in patients with stage 1 cholelithiasis. *Lechaschi Vrach*. 2015;2:64-8 (in Russian)].
17. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 [Vyvalov SS. Differences in the effectiveness of the treatment of cholelithiasis and biliary sludge with different preparations of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68
18. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-3 [Khlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
19. Буторова Л.И., Ардатовская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative efficacy of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
20. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MYU. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
21. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477-81 [Isanbayeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of the therapeutic efficacy of various ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
22. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA, et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017;27(11):3021-30.

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.02.2022