

# Эффективность использования миотропных спазмолитиков (мебеверина) и препаратов лактулозы в профилактике камнеобразования в желчном пузыре (с учетом фармакоэкономических аспектов)

М.Д. Ардатская<sup>1</sup>, Л.В. Баркалова<sup>2</sup>, О.Н. Минушкин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, <sup>2</sup>Городская клиническая больница № 51

Цель: оценить клиническую и фармакоэкономическую эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

Обследована группа (30 пациентов) с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря (ЖП) и с биохимически измененной желчью (сладж, литогенная желчь). Для проведения фармакоэкономического анализа использованы данные Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения Москвы по анализу аналогичных медико-экономических показателей комплекса лечебно-диагностических мероприятий, примененных у пациентов с холецистолитиазом согласно существующим стандартам.

Критериями оценки эффективности и безопасности служили динамика клинических симптомов и показатели лабораторно-инструментальных методов в динамике. При проведении медико-экономического анализа использовались следующие критерии: оценка медицинской эффективности лечебно-диагностического процесса, анализ «затраты – эффективность», метод определения «стоимости болезни», оценка величины общего экономического ущерба, оценка величины предотвращаемых расходов.

На основании результатов проведенного комплексного исследования установлена высокая клиническая эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре, при минимальном количестве побочных эффектов. Показано, что профилактическое лечение пациентов с патологией билиарного тракта является фармакоэкономически выгодным и позволяет сэкономить 33 153 рубля бюджетных средств в пересчете на одного пациента.

**Ключевые слова:** билиарный тракт, желчно-каменная болезнь, профилактика камнеобразования, миотропные спазмолитики (Дюспаталин), лактулоза (Дюфалак), фармакоэкономический анализ.

Purpose: To assess clinical and pharmaco-economic effectiveness of combined therapy with preparations Duspatalin and Duphalac for prophylactics of calculi formation in the gallbladder.

A group of 30 patients with pathology of biliary tract, with a mixed type of gallbladder dyskinesia and biochemically changes bile (sludge, lithogenic bile) has been examined in the study. To make pharmaco-economic analysis of the discussed preparations the authors used data of the Bureau of Medical Statistics (Moscow Healthcare Department) where similar medico-economic indexes were recorded in treating patients with cholelithiasis with standard curative-diagnostic measures. The obtained findings have been compared.

Safety and effectiveness criteria were the following: dynamics of clinical symptoms and findings of lab-instrumental examinations in dynamics. To make medico-economic analysis the following criteria were used: evaluation of medical effectiveness of diagnostic-curative process, analysis of "expenses-effectiveness" criterion, a technique for determining "disease price", evaluation of total economic losses, evaluation of preventable expenses.

Findings of the present complex study have shown that preparations Duspatalin and Duphalac having minimal side-effects can significantly help in preventing calculi formation in the gallbladder. It has also been shown that prophylactic treatment of patients with biliary tract pathology is reasonable from pharmaco-economic point of view for it allows to save about 33 153 roubles (about 1 180 USD) per patient which are taken from the state budget.

**Key words:** biliary tract, gastrointestinal tract, prophylactics of calculi formation, myotropic spasmolitics (Duspatalin), lactulose (Duphalac), pharmaco-economic analysis.

В настоящее время желчнокаменная болезнь (ЖКБ) рассматривается как многофакторное заболевание. Можно выделить четыре основные группы факторов, в той или иной мере принимающих участие в образовании холестериновых камней [6, 8]:

- 1) перенасыщение желчи холестерином;
- 2) нарушение равновесия между холестерином и желчными кислотами, ведущее к формированию ядра кристаллизации;
- 3) нарушение основных функций желчного пузыря (сокращение, всасывание, секреция);
- 4) нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Таким образом, основными принципами профилактики и консервативного лечения ЖКБ являются меро-

приятия, направленные на коррекцию вышеуказанных факторов камнеобразования.

Фармакотерапия включает широкий спектр препаратов различных групп, нормализующих биохимический состав желчи, восстанавливающих моторную функцию желчного пузыря и тонус сфинктера Одди, корректирующих состояние микробиоценоза кишечника и т.д.

Среди спазмолитических препаратов, используемых для купирования спазма сфинктера Одди, а также для восстановления моторно-эвакуаторной функции кишечника, лидирующее место занимает мебеверин (Дюспаталин).

Препарат оказывает избирательное действие в отношении сфинктера Одди. Доказано, что мебеверин в 20–40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер. Исследования показывают, что

мебеверин обладает двумя эффектами: с одной стороны, дает антиспастический эффект, снижая проницаемость клеток гладкой мускулатуры для  $\text{Na}^+$ , с другой — непрямым образом уменьшает отток  $\text{K}^+$ , что соответственно не вызывает гипотонии.

В отношении коррекции моторно-эвакуаторной функции кишечника главной особенностью препарата Дюспаталин является то, что после подавления гипермоторики сохраняется нормальная перистальтика.

Известно, что 7-альфа-дегидроксилирование первичных ЖК осуществляется в основном строгими анаэробами [2, 4, 10]. При этом резкое повышение активности 7-альфа-дегидроксилазы приводит к увеличению продукции дезоксихолевой кислоты, которая повышает литогенность желчи через усиление секреции холестерина в желчь, воздействуя на каникулярную мембрану гепатоцита, через повышение кристаллизации холестерина в желчи, за счет дестабилизации везикул с холестерином, а также через замедление времени транзита по кишечнику, тем самым увеличивая всасывание холестерина [6, 8, 12, 15].

И это требует мероприятий, направленных на коррекцию кишечного микробиоценоза для восстановления вторичного обмена желчных кислот и, следовательно, для нормализации биохимического состава желчи

Для этого применяются препараты пребиотики, причем наиболее эффективными являются препараты лактулозы (в частности, Дюфалак).

Дюфалак представляет собой не всасывающийся и не переваривающийся в тонкой кишке синтетический дисахарид — лактулозу (4-O- $\beta$ -D-galactopyranosyl-D-fructose), которая подвергается бактериальной ферментации и гидролизу до фруктозы и галактозы, а в последующем до оксикислот (молочной) и короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой и масляной), что снижает рН содержимого толстой кишки и стимулирует перистальтику. Бактериальное расщепление осуществляется главным образом бифидобактериями и лактобактериями, что приводит к увеличению их биомассы.

Кроме того, в экспериментах установлено, что одним из главных механизмов действия препарата является торможение активности рН-зависимой 7-альфа-дегидроксилазы, что приводит к изменению численности и метаболической активности микроорганизмов, принимающих участие во вторичном обмене желчных кислот. Опосредованно изменяется количество желчных кислот в толстой кишке и происходит снижение литогенного индекса желчи [14].

Таким образом, более раннее воздействие на основные звенья патогенеза ЖКБ позволяет предотвратить целый ряд отрицательных последствий [9]. Это становится очень важным в связи с большой распространенностью билиарной патологии, высокими показателями заболеваемости и др. Так, в экономически развитых странах хронические заболевания желчных путей по распространенности занимают 3–4-е место и сопряжены с существенным экономическим ущербом, который в ряде стран мира исчисляется миллиардами долларов [13].

В России за 10-летний период рост билиарной патологии составил около 30%, что диктует необходимость проведения фармакоэкономических расчетов для си-

стемы здравоохранения с целью объективизации объема финансирования.

При этом анализ оценки эффективности лечебно-диагностического процесса с помощью современных методик позволяет более рационально и эффективно использовать имеющиеся финансовые средства. Однако существуют единичные работы, посвященные медико-экономическому анализу лечения при билиарной патологии и ЖКБ [5].

Таким образом, целью нашего исследования явилась оценка клинической и фармакоэкономической эффективности комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре.

### Материалы и методы

Обследованы 30 пациентов с патологией билиарного тракта со смешанным типом дискинезии желчного пузыря (ЖП). Из них 1-ю группу составили 15 человек с ЖКБ начальной стадии (ЖКБ-Н) — с наличием осадка (взвесь, сладж) и со смешанным типом дискинезии ЖП (гипо- или гипермоторная дискинезия, спазм сфинктера Одди), 2-ю группу — 15 человек с хроническим бескаменным холециститом (ХБХ), с гипомоторной дискинезией желчного пузыря и пузырного протока (ДЖВП), спазмом сфинктера Одди.

Средний возраст больных —  $48,6 \pm 10$  лет, мужчин — 6 человек (20%), женщин — 24 (80%), соотношение м/ж 1:4.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли умеренной интенсивности в правом подреберье различного характера (ноющие, тянущие, тупые), без иррадиации, провоцируемые приемом пищи, которые часто сочетались с диспепсическим синдромом (горечь во рту, тошнота, отрыжка, тяжесть, чувство быстрого насыщения фиксировались у 70% пациентов) и кишечными расстройствами (неустойчивый стул, запор регистрировались у 60% больных).

### Схема лечения

Дюспаталин назначали в дозе 400 мг/сут до купирования клинических симптомов, затем прием препарата продолжался в поддерживающей дозе 200 мг/сут в течение 2 мес.

Дюфалак применяли в начальной дозе 20–30 мл/сут до достижения регулярного стула мягкой консистенции, без или с минимальной выраженностью побочных эффектов (метеоризмом), затем в поддерживающей дозе 5–10 мл/сут в течение 2 мес.

### Параметры оценки клинической эффективности:

1. Оценка влияния препаратов на болевой, диспепсический синдромы по данным индивидуального дневника пациента.
2. Оценка сократительной функции ЖП и сфинктерного аппарата по данным УЗИ и ЭХДЗ до и после лечения.
3. Биохимическое исследование желчи и оценка способности желчи к нуклеации по данным холодово-осадочной пробы.
4. Оценка моторно-эвакуаторной функции кишечника по данным изучения транзита карболена по ЖКТ (карболеновая проба).
5. Исследование КЖК в кале методом ГЖХ-анализа для объективизации состояния кишечного микробиоценоза.

6. Оценка переносимости и безопасности комбинированной терапии на основании регистрации побочных эффектов.

**При проведении медико-экономического анализа использовались следующие критерии [1, 7]:**

1. Оценка медицинской эффективности лечебно-диагностического процесса.
2. Анализ «затраты – эффективность».
3. Метод определения «стоимости болезни» (с учетом затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечения заболевания).
4. Оценка величины общего экономического ущерба.
5. Оценка величины предотвращаемых расходов.

### Результаты и обсуждение

#### I. Оценка клинической эффективности

##### 1. Динамика болевого и диспепсического синдромов

Под влиянием комбинированной терапии положительная динамика в отношении болевого синдрома у больных обеих групп наблюдалась в 100% случаев. При этом в 90% случаев (27 пациентов) боли купировались в среднем к 10-му дню лечения. В 10% случаев (3 пациента) интенсивность боли значительно уменьшилась до слабой к 8-му дню лечения, но сохранялась малой интенсивности на протяжении всего курса лечения.

Лечение было эффективно в отношении купирования диспепсического синдрома: тошнота купирована к 3-му дню лечения у 10 больных (из 12 человек) 1-й группы и у 7 пациентов (из 8) 2-й группы, к 5-му дню – у всех остальных больных. Горечь во рту, чувство быстрого насыщения исчезли к 5–7-му дню лечения больных обеих групп. Метеоризм полностью купирован к 7–8-му дню терапии у 4 (57%) из 7 пациентов и сохранился у 3 больных (43%).

Таким образом, положительный эффект в отношении болевого синдрома был получен в 100%, диспепсического – в 90% наблюдений.

##### 2. Состояние моторики желчных путей до и после лечения по данным УЗИ и этапного хроматического дуоденального зондирования

Как видно из представленных в таблице данных, положительный эффект в отношении нормализации моторики желчных путей отмечен в среднем у 70% пациентов, в отношении купирования спазма сфинктера Одди – у 90% пациентов.

Таблица

Состояние моторики желчных путей

Состояние моторики желчных путей	ЖКБ (НС) (n=15)		ХБХ (n=15)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гипокинезия	4 (26,7%)	3 (20%)	15 (100%)	6 (40%)
Нормокинезия	0	10 (66,7%)	0	9 (60%)
Гиперкинезия	11 (73,3%)	2 (13,3%)	0	0
Спазм сфинктера Одди	15 (100%)	2 (13,3%)	15 (100%)	1 (6,7%)

##### 3. Динамика состава желчи и способности желчи к эмульсации

Результаты исследования биохимического состава желчи [8] до и после комбинированного лечения препаратами Дюспаталин и Дюфалак представлены на рис. 1.

Как видно на рис. 1, до лечения у всех больных отмечалось снижение содержания холевой кислоты и фосфолипидов и повышение холестерина в порциях А, В, С желчи,

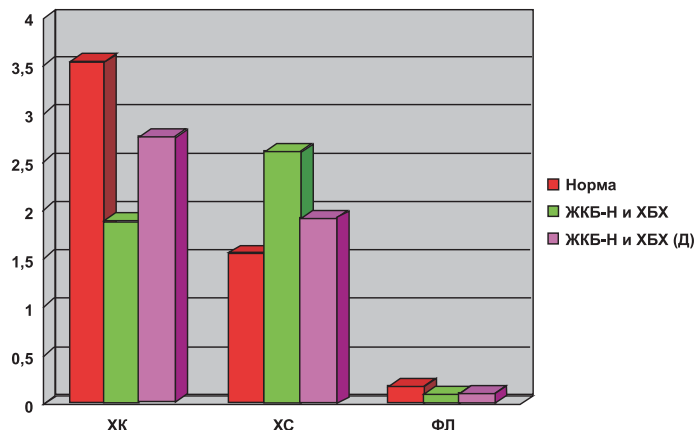


Рис. 1. Результаты исследования биохимического состава желчи у больных ЖКБ-Н и ХБХ на фоне лечения (в моль/л).

при этом более выраженные изменения констатированы в группе ЖКБ-Н. После лечения у 90% пациентов отмечены достоверные положительные изменения состава желчи, выражающиеся в увеличении содержания холевой кислоты и фосфолипидов, снижении холестерина; у 10% пациентов отмечена нормализация показателей содержания холевой кислоты, фосфолипидов и холестерина.

По данным холодово-осадочной пробы исходно нарушение коллоидальных свойств желчи (КСЖ) отмечалось у всех пациентов (100%). После лечения нарушения КСЖ констатированы у 13% больных.

##### 4. Динамика изменения моторно-эвакуаторной функции кишечника

После лечения частота дефекаций нормализовалась у 12 и 14 пациентов 1-й и 2-й группы соответственно. Время транзита карболена по ЖКТ после лечения составило  $25 \pm 2$  ч. Склонность к запорам сохранилась у 2 пациентов 1-й группы и у 1 пациента 2-й группы, при этом время транзита карболена по ЖКТ существенно сократилось – с  $76 \pm 10$  до  $54 \pm 3$  ч. Неустойчивый стул сохранился у 1 пациента 1-й группы.

##### 5. Состояние микрофлоры кишечника по данным изучения короткоцепочечных жирных кислот в кале [11]

Результаты изучения качественного состава короткоцепочечных жирных кислот – уксусной ( $C_2$ ), пропионовой ( $C_3$ ), масляной ( $C_4$ ) – и значений анаэробного индекса (АИ), отражающего показатели окислительно-восстановительного потенциала внутриполостной среды, в кале на фоне лечения представлены на рис. 2, из которого видно, что исходно у пациентов обеих групп отмечалось повышение содержания пропионовой и масляной кислот при снижении количества уксусной кислоты.

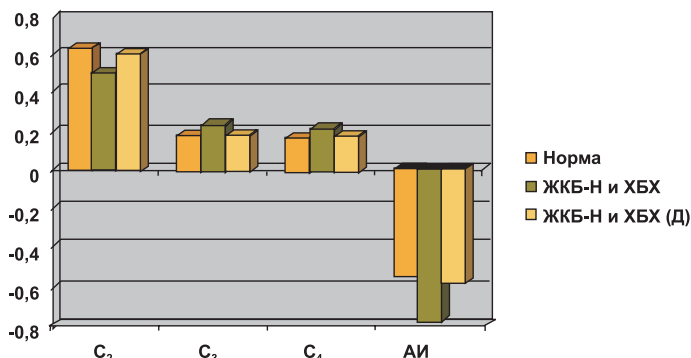


Рис. 2. Результаты изучения содержания C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub> кислот, значений АИ (в ед.) в кале у больных ЖКБ и ХБХ на фоне лечения.

Это указывает на изменение видового состава и метаболической активности микрофлоры у больных ХБХ и ЖКБ-Н: наблюдается уменьшение количества и активности облигатных микроорганизмов (бифидобактерий) и увеличение анаэробных бактерий, родов *Bacteroides* и *Clostridium*, продуцирующих данные КЖК и участвующих в дегидроксилировании желчных кислот [2, 4, 10]. Таким образом, показано, что у больных с патологией билиарного тракта происходит изменение микробного пейзажа с увеличением трансформации первичных желчных кислот (холевой, хенодезоксихолевой) во вторичные (дезоксихолевую, литохолевую) [2, 3].

После лечения происходят достоверные изменения качественного состава кислот в сторону нормальных значений, свидетельствующие о восстановлении микробиоценоза кишечника. К этому же выводу приводит анализ значений АИ, указывающего на восстановление окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды после лечения, способствующего активизации облигатной микрофлоры. Вышеизложенное соотносится с динамикой биохимического состава желчи и результатами холодово-осадочной пробы, свидетельствующих о нормализации биохимии желчи после лечения.

#### 6. Побочные эффекты

Комбинированное лечение препаратами Дюспаталин и Дюфалак переносилось хорошо.

У 3 пациентов (10%) отмечен метеоризм, который после коррекции дозы препарата Дюфалак был купирован.

#### II. Фармакоэкономическая оценка эффективности профилактического лечения

В соответствии с поставленной целью в изучаемой группе больных проведен медико-экономический анализ профилактики камнеобразования с применением вышеуказанных препаратов от момента выявления патологии до завершения лечения. Оценка медико-экономической эффективности проводилась как на амбулаторном, так и на стационарном этапе, с учетом прямых и косвенных расходов, связанных с заболеванием. Стоимость препаратов и методов обследования определяли в соответствии с принятыми в настоящее время тарифами ОМС.

В нашем наблюдении средняя продолжительность пребывания больного в стационаре составила 8,7±3,2 койко-дня (11 из 30 пациентов обследовались и лечи-

лись амбулаторно), а число дней нетрудоспособности — 18,1±3,6.

Приведенные выше данные использовали для проведения медико-экономического анализа (МЭА) с качественным и количественным анализом диагностических и лечебных мероприятий. Определены соотношения затрат и эффективности, затрат и выгод по выбранным критериям. Определена сумма прямых издержек, а также доля расходов на проведение диагностических мероприятий (с учетом повторных УЗИ, ЭХДЗ с определением биохимического состава желчи и других стандартных исследований для оценки клинической эффективности выбранного профилактического лечения).

После проведенного расчета затраты на 1 пациента составили 20 398 руб., а полученный клинический результат можно расценивать как положительный (по совокупности всех показателей эффективность профилактического лечения составила 89%).

Для оценки технологической эффективности стационара на основании данных о доле положительного клинического эффекта в группе была рассчитана затратная эффективность: соотношение материальных затрат/эффективность лечения = C/Ef<sup>1</sup>, где соотношение затраты/эффективность показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например на одного вылеченного больного в %, принимаемых за единицу), которая составила 229,2.

Анализ «затраты–выгода» включал: оценку уровня расходов системы социального страхования (с учетом выплат по листкам временной нетрудоспособности); оценку суммы экономических потерь, связанных с отсутствием пациента на рабочем месте; оценку уровня личных расходов пациента; сопоставление уровня прямых расходов с уровнем косвенных затрат. Сумма выплаты по листкам временной нетрудоспособности в исследуемой группе составила 4006 руб. Размер косвенных расходов вследствие снижения производительности (стоимость произведенной продукции в рублях) составил 5489 руб.

Совокупные косвенные затраты складывались из суммы значений «социальных выплат» и потерь вследствие недопроизводства продукции. В структуре общих издержек прямые расходы составили 43%, косвенные — 57%.

В результате проведенных расчетов определена совокупная величина затрат на одного больного: сумма (прямые расходы+косвенные расходы) составила 34 105 руб.

Для установления преимущества профилактического лечения с использованием препаратов Дюспаталин и Дюфалак были использованы данные Бюро медицинской статистики Департамента здравоохранения Москвы по анализу аналогичных медико-экономических показателей комплекса лечебно-диагностических мероприятий, примененных у 1000 пациентов с холецистолитиазом согласно существующим стандартам (с оценкой доли оперированных больных, структуры лапароскопических и открытых оперативных вмешательств по поводу ЖКБ, среднее число осложнений и их характер, летальность, средний койко-день, число дней временной нетрудоспособности).

В этой группе затратная эффективность составила 21 339,5 руб. (общие затраты): 66% (эффективность) =

<sup>1</sup> C — затраты, Ef — процент вылеченных больных как единица эффективности.

323,3, т.е. данная схема в 1,41 раза (323,3/229,2) затратнее профилактического лечения.

Сумма (прямые + непрямые расходы + ущерб вследствие летальности) составила  $56\ 262 + 10\ 996 = 67\ 258$  руб.

Таким образом, применение активных профилактических мероприятий на начальных стадиях (физико-химической, стадии билиарного сладжа) ЖКБ позволяет сэкономить 67 258 руб. – 34 105 руб. = 33 153 руб., что свидетельствует о том, что меньшая часть суммы расходов реализовалась в достигнутом клиническом результате (по сравнению с группой профилактического лечения).

В связи с этим можно отметить, что целесообразность лечения пациентов на ранних стадиях заболевания обоснована не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. Наши данные согласуются с результатами лечения больных с билиарным сладжем, проведенного в ЦНИИГ Москвы [4].

### Выводы

1. Установлена высокая клиническая эффективность комбинированной терапии препаратами Дюспаталин и Дюфалак в профилактике камнеобразования в желчном пузыре:

- отмечается купирование болевого и диспепсического синдромов, нормализация моторики желчных путей и купирование спазма сфинктера Одди;
- констатирована положительная динамика изменения состава желчи, нормализация коллоидальных свойств желчи;
- выявлено восстановление микрофлоры кишечника, принимающей участие во вторичном обмене ЖК.

Побочные эффекты отмечались редко. Они были связаны с действием Дюфалака и купированы коррекцией дозы препарата.

2. Профилактическое лечение пациентов с патологией билиарного тракта является фармакоэкономически выгодным и позволяет сэкономить 33 153 руб. бюджетных средств в пересчете на одного пациента.

### Литература

1. Адамов К.А., Солнцев К.Л. и др. *Экономические аспекты страховой медицины*. Москва. – 2000. – 45 с.
2. Ардатская, М.Д. *Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта* / М.Д. Ардатская // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М. – 2003. – 45 с.

3. Бышевский, А.Ш. *Биохимия для врача* / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург: Уральский рабочий. – 1994. – С. 32.

4. Готтшалк, Г. *Метаболизм бактерий* / Г. Готтшалк; пер. с англ. – М.: Мир, 1982.

5. Делюкина О.В. *Моторные дисфункции желчных путей и особенности биохимического состава желчи при билиарном сладже, методы их коррекции (клинико-фармакоэкономическое исследование)*. Дисс. ... канд. мед. М. – 2007 – 132 с.

6. Ильченко, А.А. *Желчнокаменная болезнь* / А.А. Ильченко. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.

7. Качанов, О. Ю. *О методике условно-расчетной оценки выручки или стоимости услуг, предоставляемых бюджетно-финансируемым медицинским учреждениям* / Качанов О. Ю., Затеев А.Е., Гуриева Ф.М. // Экономика здравоохранения. – 2006. – №.3 – С. 32–38.

8. Максимов, В.А. *Дуоденальное исследование* / В.А. Максимов, А.Л. Чернышев, К.М. Тарасов. М.: Медицинская газета. – 1998. – С. 45–65, 100–101.

9. Масловский, Л.В. *Профилактика желчнокаменной болезни: решенные и нерешенные вопросы* / Л.В. Масловский, Е.Г. Бурдина, С.Ю. Хохлова и др. // Кремлевская медицина. – 1998. – Т. 2. – С. 19–21.

10. Минушкин, О.Н. *Изучение состава и значения короткоцепочечных жирных кислот в фекалиях и сыворотке периферической крови у пациентов с желчнокаменной болезнью* / О.Н. Минушкин, Н.И. Прихно, М.Д. Ардатская и др. // Клиническая медицина. – 2001, № 4. – С. 37–39.

11. Ардатская, М.Д. *Способ разделения смеси жирных кислот фракции С2–С6 методом газожидкостной хроматографии* / М.Д. Ардатская, Н.С. Иконников, О.Н. Минушкин // Патент на изобретение РФ № 2220755. 2002.

12. Ahlberg, J. *Hepatic cholesterol metabolism in normo- and hyperlipidemic patients with cholesterol gallstones* / J. Ahlberg, B. Angelin, I. Bjorkhem et al. // J. Lipid Res. – 1979. – Vol. 20. – P. 107–115.

13. Hayder H. Al-Azzavi et al. *Cholecystosteatosis: an Explanation for Increased Cholecystectomy Rates* // Gastrointest. Surg. – 2007. – 11. – P. 835–843.

14. Low-Beer, T.S. *Can colonic bacterial metabolites predispose to cholesterol gallstones?* / T.S. Low-Beer, E.W. Pomare // Br. Med. J. – 1975. – Vol. 1. – P. 438–440.

15. Sekimoto, H. *Inter-relationship between serum and fecal steroids* / H. Sekimoto, O. Shymada, M. Makanishi et al. // Jpn. J. Med. – 1983. – Vol. 22. – P. 34–41.