

Preparate hepatotrope și medicina bazată pe dovezi

N. Bacinschi

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
 Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
 27, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37379104662. E-mail: bacinschi.nicolae@yahoo.com

Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

Hepatoprotectors and evidence-based medicine

This study elucidates the actual problems of the hepatoprotectors and their rational usage in terms of evidence-based medicine. The experimental model of liver injury demonstrated the prophylactic and therapeutic action, through the usage of physiological, biochemical, and morphological parameters that allow adequate hepatoprotective appreciation action of studied drugs. Clinical studies have demonstrated the efficacy and safety of hepatoprotectors in complex treatment of patients with chronic hepatitis of various etiologies. Treatment with hepatoprotectors contributed to rapid amelioration of the clinical symptoms, to the decreasing of the AlAT, AsAT, alkaline phosphates, gamma – glutamyltranspeptidase activity, of the level of bilirubin and thymol probe, to the correction of metabolic and immune deregulations, as well as to the recovery of the pro and anti-oxidant status equilibrium.

Key words: hepatoprotectors, liver injury, hepatitis, evidence-based medicine.

Гепатопротекторы и доказательная медицина

В работе освещены актуальные вопросы фармакологии гепатопротекторов и их рациональное применение на основе доказательной медицины. На экспериментальных моделях повреждения печени изучено профилактическое и лечебное действие гепатопротекторов с использованием физиологических, биохимических и морфологических параметров, позволяющих адекватно оценить гепатопротекторное действие изученных средств. Проведенные клинические исследования показали эффективность и безопасность гепатопротекторов в комплексном лечении больных с хроническими гепатитами различной этиологии. Лечение гепатопротекторами способствовало более быстрому стиханию клинических симптомов, уменьшению активности АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровню билирубина и тимоловой пробы, коррекции метаболических и иммунных нарушений, а также восстановлению равновесия про- и антиоксидантного статуса.

Ключевые слова: гепатопротекторы, поражения печени, гепатит, доказательная медицина.

Introducere

Modul actual de viață (stresul, obezitatea, alimentația incorectă, hipodinamia, alcoolul, fumatul etc.) și starea mediului ambiant pot fi unii dintre factorii de risc, responsabili de dezvoltarea diferitor maladii ale organelor interne, inclusiv a bolilor hepatice cronice. Conform datelor OMS, în ultimele decenii, se constată o creștere considerabilă a maladiilor cronice ale ficatului de diferită genă (alcoolică, virală, metabolică, toxică, medicamentoasă etc.), cu un număr de peste 2 mlrd de bolnavi [8, 17].

Alcoolul se consideră unul din cei 26 de factori de risc, responsabili de morbiditatea și mortalitatea populației, iar maladiile cauzate de etanol constituie circa 4% din numărul tuturor bolilor. În lume sunt înregistrate circa 1,8 mln decese, cauzate de alcool [3, 8].

Boala nonalcoolică a ficatului (BNAF) este o manifestare a sindromului metabolic. Astfel, la pacienții cu obezitate BNAF se constată la 84-96%, dintre care la 25-55% – steatohepatita nonalcoolică, la 34-47% – semne de fibroză, iar la 2-12% – ciroză hepatică [3, 8].

Hepatitele virale cronice (B, C etc.) constituie cauza cea mai frecventă a patologiei hepatice în ultimele decenii. Conform datelor OMS, peste 400 de mln persoane suferă de hepatita virală B (HVB) și peste 170 de mln – de hepatita virală C (HVC). Acestea sunt responsabile de dezvoltarea cirozei și carcinomului hepatic [3, 8].

Hepatitele toxice, inclusiv medicamentoase, constituie o problemă din ce în ce mai actuală pentru hepatologie. Astfel, circa 40%

din hepatitele toxice acute la pacienții cu vârsta de peste 50 de ani sunt cauzate de medicamente, 15-30% – de insuficiență hepatică fulminantă, iar 2-5% de internare – din cauza icterului [8].

Farmacoterapia contemporană a patologiei hepatice presupune un complex de măsuri îndreptate în două direcții: terapia etiotropă și patogenetică. Tratatamentul etiotrop este aplicabil în hepatitele virale prin inhibarea replicării și accelerarea eliminării virusurilor. În același timp terapia patogenetică prevede majorarea rezistenței hepatocitelor la factorii nocivi, amplificarea funcțiilor ficatului și restabilirea/păstrarea integrității structurale a hepatocitelor. Cu acest scop, se utilizează hepatoprotectoarele, preparate menite să influențeze asupra verigilor patogenetice ale afecțiunii hepatice. Acestea din urmă sunt complexe și variate în dependență de factorul etiologic, dar care se caracterizează prin afectarea hepatocitelor, însoțite de sindromul de citoliză, colestază, inflamație mezenchimală, insuficiență hepato-celulară cu evoluție spre fibroză, ciroză și transformare neoplazică [12].

Actualmente, este discutabil însuși termenul de „hepatoprotectoare” deoarece noțiunea de protecție presupune profilaxia maladiei, dar nu terapia acesteia. Sensul deplin al termenului „hepatoprotector” se poate atribui vaccinilor hepatitelor A și B, în timp ce preparatele utilizate până la, în timpul sau după instalarea afecțiunii hepatice, se vor considera remedii terapeutice. Din aceste considerente, se constată a fi mai adecvată folosirea termenului „preparate hepatotrope”, deoarece terminologia conformă este foarte importantă pentru a determina care substanțe pot fi atribu-

ite acestui grup, pentru a separa remediile cu activitate specifică și eficacitate dovedită de cele nespecifice cu eficacitate mică sau discutabilă. Drept confirmare a situației respective pot servi datele despre înregistrarea hepatoprotectoarelor conform clasificării OTC, când preparatele din acest grup, incluse în literatura de specialitate, se pot întâlni sub diferite coduri OTC [11].

Analiza literaturii de specialitate demonstrează că actualmente, în grupul de hepatoprotectoare sunt sau pretind a fi incluse peste 1000 de preparate din diverse grupuri. Pentru aceasta ele ar trebui să corespundă anumitor criterii [7, 12, 17] și anume:

- proprietăți farmacocinetice adecvate (absorbție, metabolism adecvat în patologia hepatică, circulație enterohepatică marcată etc.);
- prezența efectului „primului pasaj hepatic”;
- capacitate marcată de a capta sau de a preîntâmpina formarea produselor intermediare toxice;
- influență benefică asupra stresului oxidativ;
- posibilitatea de a reduce inflamația;
- inhibarea fibrogenezei;
- stimularea regenerării ficatului;
- toxicitate mică etc.

Preparatele hepatotrope, deși reprezintă un grup destul de heterogen, în baza analizei literaturii de specialitate pot fi sistematizate în [8, 9, 10, 12, 13,14, 15, 17]:

- 1) preparate de origine vegetală:
 - a) extracte din plante: silimarina și analogii ei (carsil, legalon, silarin, silibor, silgen, somatron, flavobion, silibinina dihidrosuccinat de sodiu etc.); lohein, salsocolina, hofitol, febihol, ropren, hepaliiv, Liv -52;
 - b) preparate vegetale combinate: hepabene, hepatofalk- planta, sibectan, galstena, choliver, hofitol, hepatobil etc.
- 2) preparate ce conțin fosfolipide: esențiale, esențiale forte, fosfolip, lipină, lipofen, fosfogliv, eplir etc.;
- 3) preparate derivați de aminoacizi: ademetionina, arginina, betaina citrat, ornitin aspartat, hepasol A, orniceitil, glutargin, hepasteril A etc.;
- 4) preparate ale acizilor biliari – acidul ursodezoxicolic;
- 5) preparate de origine animală: sirepar, vitogepat, trofopar, hepatosan, vigeratină, erixină etc.;
- 6) preparate sintetice: antral, tiotriazolină, flumecinol (zixorină) etc.;
- 7) preparate din diverse grupuri:
 - a) preparate ce conțin selen – selenit de sodiu, ebselen, piperidiniu selenofosfat;
 - b) vitamine: tocoferol acetat; retinol; acid ascorbic; acid alfa-lipoic (acid tioctic); lipamidă etc.;
 - c) diverse: bemetil; inosină; betulină; lactuloză; citrulină; acid glutamic; tiazolidină etc.;
- 8) preparate combinate: silimarină plus, hepton, cholaflex etc.

În majoritatea cazurilor se constată că preparatele hepatoprotectoare, inclusiv cele de origine vegetală, sunt eficiente și inofensive în profilaxia și tratamentul bolilor ficatului de orice genă. Studiile experimentale, de regulă, demonstrează că substanțele studiate posedă efect membranostabilizator, antioxidant, antiinflamator, imunomodulator, detoxicant etc, argumentate prin metode contemporane la nivel molecular, funcțional și structural. Totuși, pentru multe hepatoprotectoare mecanismele de acțiune

sunt doar presupuse, ceea ce determină dificultăți în aprecierea indicațiilor pentru utilizare clinică. Problema se complică și mai mult în cazul studiilor clinice, când lipsesc date științifice bazate pe dovezi, prin trialuri randomizate, care să confirme efectul benefic asupra organismului uman. În majoritatea studiilor clinice se demonstrează ameliorarea tabloului clinic și parametrilor de laborator fără date convingătoare despre evoluția modificărilor morfologice și indicilor virusologici. Astfel, eficacitatea clinică a multor hepatoprotectoare nu este confirmată prin intermediul medicinei bazate pe dovezi. Mai mult decât atât, s-a dovedit că unele dintre ele posedă efect hepatotoxic. Din aceste considerente, analiza hepatoprotectoarelor și clasificarea lor trebuie efectuată în baza studiilor randomizate, aplicându-se medicina bazată pe dovezi. Astfel de abordare va permite medicilor practicieni să aplice tratamentul pacienților cu bolii cronice ale ficatului într-un mod mai obiectiv și mai rațional [8, 10, 12, 15, 17].

Hepatoprotectoare vegetale

Preparatele silimarinei și analogii ei.

Acestea reprezintă unele din cele mai frecvent utilizate și mai bine argumentate preparate din punct de vedere al eficacității, raționalității și inofensivității, fiind testate prin medicina bazată pe dovezi [8, 10, 12, 15, 17]. Silimarina reprezintă un extract din *Silibinum marianum*, care conține compuși naturali sau semisintetici, inclusiv 7 derivați din clasa flavonolignanilor (silibină A, silibină B, isosilibină A, isosilibină B, silicristină, isosilicristină și silidianină) și un flavonoid (taxifolină), dintre care silibininei îi revine rolul principal [6, 11]. Deși produsele din această plantă se utilizează mai bine de 2000 de ani în tratamentul bolilor hepatice, mecanismul acțiunii hepatoprotectoare nu este definitiv cunoscut, însă aceasta este cauzată de efectele: membranostabilizator, antioxidant, antiinflamator, antifibrotic, metabolic, imunomodulator, detoxicant, spasmolitic, regenerativ etc. [1, 4, 6, 10, 11,12, 14, 19]. Analiza datelor experimentale și clinice relevă un șir de avantaje ale silimarinei precum: reducerea sindromului de citoliză, efect antifibrotic indirect, eficacitate în intoxicațiile cu ciupercile *Amanita phalloide* (forma specială pentru administrarea intravenoasă silibinina dihidrosuccinat de sodiu în calitate de antidot), creșterea procentului de supraviețuire în ciroza hepatică, absența reacțiilor adverse. În același timp, este necesar de reținut și unele dezavantaje ale acestor preparate: biodisponibilitate mică a silibininei la administrarea enterală, eficacitatea în hepatita virală C doar la administrarea intravenoasă, precauții la pacienții cu colestază care poate fi accentuată, studii randomizate unice (cu grad de dovezi B, C), concentrații variate de silibinină în formele medicamentoase [8, 10, 11, 12, 16, 17]. Autorii, reieșind din studiile randomizate, recomandă preparatele silimarinei în tratamentul hepatitelor toxice (îndeosebi cu ciupercile *Amantina phalloide*), alcoolice, medicamentoase, hepatitei virale C (forma parenterală), cirozei hepatice de diferită genă. Alte indicații, care persistă în instrucțiunile sau prospectele silimarinei și analogilor ei, necesită efectuarea unor studii multicentrice randomizate pentru obținerea unor argumente convingătoare.

Utilizarea silimarinei în tratamentul complex al hepatitei virale C a fost posibilă în baza studiilor recente, care au demonstrat acțiunea antivirală a silimarinei și, în primul rând, a silibininei A și B, izosilibininei A și B, în infecția cu virusul hepatitic C, relevată prin inhibarea ARN-polimerazei ARN dependente [2, 5].

Wagoner J și coaut. (2010) relatează despre capacitatea silimarinei de a manifesta efect antiviral în hepatita virală C prin inhibarea: penetrării virusului în celule; expresiei ARN și proteinelor virale; activității NS5B polimerazei.

O problemă importantă, care determină eficacitatea silimarinei și analogilor ei, o constituie particularitățile farmacocinetice și farmaceutice. Astfel, legalonul, care este etalonul silimarinei și conține peste 60% silibinină, este unicul preparat pe piața farmaceutică, componența căruia este bine studiată și nu reprezintă o taină comercială pentru medic și pacient. Divergențele constatate în studiile clinice ale preparatelor silimarinei, în mare parte, se explică prin folosirea materiei prime cu un conținut variat de silibinină (dependentă și de regiunile climato-geografice) și prin metodele adecvate de control al silimarinei (cromatografia pe lichide cu eficacitate înaltă – CLEÎ), utilizate în Europa și SUA. Astfel, studiul conținutului de flavolignani în preparatele comercializate în țările CSI prin metoda CLEÎ a demonstrat variații mari, dar mai mici ca în preparatul etalon – legalon, în conținutul silibininei. Concomitent, s-a constatat că în unele produse de rând cu micșorarea cantității de silibinină, pot fi crescute cele ale altor flavolignani, precum silicristina [11]. Autorii concluzionează, că eficacitatea și inofensivitatea silimarinei, în mare măsură, depinde de raportul flavolignanilor conținuți în preparat, calitatea materiei prime folosite și metodele de determinare a conținutului și, respectiv, a bioechivalenței preparatelor generice.

O atenție deosebită prezintă regimul de dozare, care în mare măsură a determinat și divergențele în eficacitatea silimarinei în studiile clinice. Actualmente se consideră că în cazurile ușoare și medii, sau cu scop profilactic sunt necesare doze de 210 mg/zi (70 mg de 3 ori/zi), iar în cele grave – 420 mg/zi (140 mg de 3 ori/zi) [12].

Hepatoprotectoare vegetale diverse

Preparatele din aceste grupuri, deși sunt utilizate un timp foarte îndelungat, actualmente sunt cele mai puțin argumentate prin medicina bazată pe dovezi. Astfel, preparatul bine cunoscut LIV-52, în baza studiilor randomizate efectuate în SUA, a fost retras de pe piață datorită eficacității insuficiente în comparație cu placebo la pacienții cu hepatite alcoolice. Concomitent, au fost aduse date despre capacitatea preparatului de a accentua sindromul citolitic și al inflamației mezenchimale la bolnavii cu patologie hepatică acută [17].

Preparatele din anghinare (*Cynara scolymus*) sunt pe larg utilizate în hepatologie datorită efectului antioxidant, coleretic, colecinetic, spasmolitic, citoprotector etc. Astfel, acestea sunt recomandate în tratamentul dischineziilor căilor biliare (tip hipocinetic), colecistitei acalculoase cronice, hepatita toxică cronică, ciroza hepatică. În același timp, preparatele din anghinare nu se recomandă în patologia acută a ficatului, litiata biliară și sindromul de colestază. Medicina bazată pe dovezi, la moment, dispune de date insuficiente care ar argumenta raționalitatea utilizării acestor remedii în farmacoterapia afecțiunilor hepatice [12, 17].

Glicirizina (acidul glicirizinic) a trezit interes pentru hepatologie prin efectul antiinflamator, imunomodulator și antiviral. Ultimul se presupune că este cauzat de inducerea sintezei interferonului-gamma, inhibarea proteinchinazei P, penetrării virusului în celulă, precum și acțiunea directă asupra ARN virusului hepatitei C. Din aceste considerente preparatul se recomandă în tratamentul

complex al hepatitelor virale, însă studiile randomizate în acest aspect lipsesc. Totodată, glicirizina are o biodisponibilitate redusă la administrare internă, fapt ce produce unele dezavantaje ale proprietăților farmacocinetice și farmacodinamice. Actualmente, mai frecvent se utilizează în asociere cu fosfolipidele sub denumirea de fosfogliv [12].

Preparate care conțin fosfolipide esențiale

Fosfolipidele esențiale, în afară de funcția de structură a membranelor, se consideră că participă în procesele transportului molecular, multiplicării și diferențierii celulelor, stimulează activitatea diferitor sisteme enzimatice cu manifestarea efectului hepatoprotector, membranostabilizant, antioxidant, antifibrotic etc. Se consideră că preparatele fosfolipidelor esențiale au cea mai numeroasă bază de date, care ar confirma raționalitatea utilizării în patologia hepatică, deși în Uniunea Europeană și SUA studiile randomizate nu au evidențiat o prioritate considerabilă a acestor remedii [8, 9, 10, 12, 15, 17].

În cazul preparatelor fosfolipidelor esențiale este necesar de remarcat un șir de fapte cum ar fi: capacitatea de a induce colestază; biodisponibilitatea redusă la administrarea internă (în componența chilomicronilor prin sistemul limfatic ocolesc ficatul și ajung în țesutul adipos unde se metabolizează); la administrarea parenterală sunt transportate și în alte organe și sisteme fără să ajungă în ficat; componența variată a formelor medicamentoase. În preparatele fosfolipidelor esențiale se poate menționa cantitatea de fosfatidilcolină (FC) sau fosfolipide sumare din soia (conțin FC, fosfatidiletildiamină, fosfatidilinozitol, fosfatidilserină, acizi fosfatidolici), iar în unele cazuri prezența substanțelor de natură nelipidică și indicele de oxidare a FC [9, 12].

Analiza datelor literaturii de specialitate relatează despre un regim destul de variat, care în mare parte, reflectă rezultate neuniforme. Actualmente, fosfolipidele esențiale se recomandă inițial a fi administrate intravenos a câte 10-20 ml, apoi câte 2 capsule de 3 ori/zi, nu mai puțin de 3 luni [12].

Preparate derivați de aminoacizi

Ademetionina este un derivat al metioninei, care conține sulf și care se formează în ficat din metionină și adenozină (până la 8 g/zi) și care persistă practic în toate organele și lichidele organismului, dar în mod deosebit, în ficat și creier. Ademetionina joacă un rol important în procesele metabolice, fiind implicată în trei căi principale: transmetilare, transulfatare și aminopropilare, importante pentru sinteza fosfolipidelor, glutationului, poliaminelor etc. Analiza datelor din literatura de specialitate demonstrează că ademetionina manifestă proprietăți anticolestatice, antioxidante, antihipoxante, membranostabilizatoare, citoprotectoare, detoxicante, de ameliorare a funcției sintetice a ficatului și antifibrotice [8, 10, 12, 13, 15, 17]. Un avantaj al preparatului se consideră prezența efectului antidepressiv, îndeosebi, important la pacienții cu patologie hepatică.

În ultimii ani s-au acumulat date importante, care denotă eficacitatea clinică în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, hepatitelor toxice și medicamentoase, maladiilor hepatice însoțite de colestază, îndeosebi intrahepatică, hepatitelor asociate cu maladii somatice, hepatitei virale C, cirozei hepatice [8, 10, 17, 18].

Trebuie de menționat biodisponibilitatea mică la administrarea internă, care necesită administrarea parenterală pentru a obține un

efect hepatoprotector maxim; instabilitatea chimică, care reduce timpul de valabilitate a preparatului; riscul sindromului serotoninic (până la deces) la asocierea cu alte preparate antidepressiv [12].

Actualmente, regimul de dozare al ademetoninei include administrarea intravenoasă a 800 mg o dată pe zi, timp de 14 zile, apoi intern câte 800 mg de 2 ori/zi, timp de 2-4 săptămâni [12].

Din derivații de aminoacizi prezintă interes preparatul L-ornitină-L-aspartat (Hepa-Merț etc.), care participă în procesele metabolice cu inactivarea amoniacului și sinteza ureei și glutamnei în ficat. Studiile randomizate au stabilit eficacitatea preparatului în maladiile ficatului, însoțite de encefalopatia hepatică [12].

Preparate ale acizilor biliari

Acidul ursodezoxicolic (AUDC). Acțiunea hepatoprotectoare a AUDC în afecțiunile hepatice și biliare este complexă și cauzată de un șir de efecte: citoprotector, regenerativ, antiinflamator, imunomodulator, litolitic, coleretic, anticoleretic, antiapoptotic, antitoxic, hipocolesteremiant, antioxidant, antifibrotic etc. Preparatul are o bază vastă de date bazate pe dovezi (gradul A și B) și este recomandat în: ciroza biliară primară; colangita sclerozantă primară; hepatitele cronice (îndeosebi alcoolice și medicamentoase) cu colestază; mucoviscidoză; colestază în alimentația parenterală; colestază intrahepatică la gravide; hepatite virale cronice (când este contraindicată terapia antivirală sau în asociere cu ea); steatohepatită nonalcoolică. În aceste cazuri s-a constatat nu numai ameliorarea tabloului clinic și parametrilor de laborator, ci și a asigurat rezultate benefice de durată cu diminuarea progresării maladiei, creșterea supraviețuirii și absența reacțiilor adverse [3, 8, 10, 12, 17]. Regimul de dozare va depinde de nosologia hepatică cu doze de la 8-10 mg/kg până la 30 mg/kg, subdivizate în 3 prize.

Preparate de origine animală

Hepatoprotectoare sub formă de hidrolizate extrase din ficatul bovinelor, care se consideră că pot manifesta efect antioxidant, detoxicant, membranostabilizator, regenerativ etc. Actualmente însă nu există date convingătoare despre eficacitatea lor în tratamentul maladiilor cronice ale ficatului, care de rând cu dezavantajele pe care le au (potențial alergic, posibilitatea infectării cu prioni, virusuri etc.), acestea nu se recomandă a fi folosite în practica medicală [17].

Analiza datelor relatate ne permit să concluzionăm, că preparatele hepatotrope, utilizate actualmente în practica medicală, pot fi caracterizate ca hepatoprotectoare confirmate prin medicina bazată pe dovezi (silimarina și analogii ei, glicirizina, preparatele din anghinare, ademetonina, L-ornitin-L-aspartat, fosfolipidele

esențiale, acidul ursodezoxicolic) și preparatele care necesită efectuarea unor studii randomizate ample, care ar demonstra eficacitatea și inofensivitatea clinică (o mare parte din remediile vegetale, preparatele sintetice, vitaminele, substanțele de origine animală etc.).

Bibliografie

1. Abenavoli L. Milk thistle in liver diseases: past, present, future. *Phytother Res.* 2010;24(10):1423-32.
2. Ahmed-Belkacem A. Silibinin and related compounds are direct inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. *Gastroenterology.* 2010;138(3):1112-22.
3. Dumbrava V-T. Bazele hepatologiei. Vol. II. Chișinău, 2010;416.
4. Feher J, Lengyel G. Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: past and future. *Orv Hetil.* 2008;149(51):2413-8.
5. Hawke RL. Silymarin ascending multiple oral dosing phase I study in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2010;50(4):434-49.
6. Morishima C. Silymarin inhibits in vitro T cell proliferation and cytokine production in hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010;38(2):671-81.
7. Wagoner J. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle. *Hepatology.* 2010;51(6):1912-21.
8. Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum.* 2010;2:13-18.
9. Губергринц НБ. «Эссенциале форте Н» и «Эссенциале Н» в гепатологии и гастроэнтерологии. *Сучасна гастроентерология.* 2008;43(5):79-89.
10. Крамарев СА. Современные гепатопротекторы в гепатологии. *Здоровья Украины.* 2009;1:5-9.
11. Матвеев АВ, Коняева ЕИ, Кучеренко ВП, и др. Гепатопротективные свойства силимарина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология (клиническая фармакология).* 2011;2:130-135.
12. Морозов СВ, Кучерявый ЮА. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: (пособие для врачей). М, 2011;30.
13. Новиков ВЕ, Климкина ЕИ. Возможности фармакологической протекции функций печени. *Вестник Смоленской медицинской Академии.* 2005;3:36-53.
14. Оковитый СВ, Шуленин СН. Клиническая фармакология гепатопротекторов. 2006;80.
15. Полунина ТЕ, Маев ИВ. Место гепатопротекторов в практике интерниста. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* 2010;1:95-101.
16. Савустьяненко АВ. Современные тенденции применения гепатопротекторов. *Новости медицины и фармации.* 2009;13-14.
17. Ткач СМ. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины. *Здоровья Украины.* 2009;6/1:7-10.
18. Юрьев КЛ. Адemetionin при болезнях печени. Доказательное доосье. *Украинский медицинский журнал.* 2011;3:83.
19. Щекатикина АС. Гепатотропные свойства флаволигнанов. В кн.: Труды Белорусского Государственного Университета. Серия: Физиологические, биохимические и молекулярные основы функциональных систем. Том 4. 2009;1:27-48.