

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИПРЕНОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПРЕПАРАТА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Е. И. Цой^{1*}, Е. В. Вышлов¹, В. Б. Трусов²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Медицинский департамент ООО «Солагран»,
634012, Российская Федерация, Томск, пр. Кирова, 58

Данная статья представляет результаты исследования по применению отечественного полипренолсодержащего препарата (Ропрен, регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) у пациентов с острым коронарным синдромом. Это лекарственный препарат растительного происхождения, который содержит полипренолы, являющиеся предшественниками долихолов, участвующих в свою очередь в долихолфосфатном цикле. Нарушения в данном цикле приводят к дисбалансу и дефициту гликопротеинов, участвующих в патогенезе многих заболеваний. В настоящем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (№ NCT03122340 на ClinicalTrials.gov) приняли участие 68 больных с острым коронарным синдромом, поступивших в первые сутки от начала заболевания. Все пациенты получали стандартную терапию ОКС (в том числе аторвастатин 40 мг в день) и были рандомизированы методом конвертов на две группы: 1-я группа ($n=34$) получала препарат Ропрен, 2-я группа ($n=34$) — плацебо в течение 2 мес. На фоне терапии отмечалось снижение уровня медиатора воспаления (интерлейкин-6) в исследуемой группе через 2 мес. терапии, тогда как в контрольной группе статистически значимого изменения не было: 4,36 (2,61; 8,95) и 5,5 (3,3; 8,4) пг/мл соответственно ($p<0,05$). В группе пациентов, принимавших Ропрен, статистически значимо реже, чем в группе плацебо, требовалось снижение или отмена статина: 3 (8,8%) против 9 (26,5%) соответственно. У одного пациента из всех, принимавших Ропрен, зарегистрирован побочный эффект в виде тяжести в правом подреберье. Учитывая хорошую переносимость, выраженное гиполипидемическое, гепатопротекторное и противовоспалительное действия при применении препарата Ропрен, его использование эффективно у пациентов с острым коронарным синдромом в дополнение к стандартной терапии.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, полипренолы, острый коронарный синдром, долихолфосфатный цикл

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Для цитирования: Цой Е. И., Вышлов Е. В., Трусов В. Б. Применение полипренолсодержащего препарата у пациентов с острым коронарным синдромом. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(2): 21–25. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25>

THE USING OF POLYPRENOL-CONTAINING DRUG IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Е. И. Tsoi^{1*}, Е. В. Vyshlov¹, V. B. Trusov²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Medical Department ООО "Solagran",
58, Kirova prospect, Tomsk, 634012, Russian Federation

The article shows the results of the study using drug Ropren in the patients with acute coronary syndrome. Ropren is a plant drug containing polyprenols — dolichol precursors which take part in dolichol phosphate pathway. The pathology in this pathway leads to disbalance and glycoprotein deficiency. This is the reason of large group of diseases. This study is randomized double blind placebo controlled (No. NCT03122340 at ClinicalTrials.gov). Patients ($n=68$) with ACS taking standard therapy including atorvastatin 40 mg/day were randomized into to 2 groups: group 1 ($n=34$) took Ropren 8 drops 3 times per day for 3 week, then 5 drops 3 times per day for 5 weeks; group 2 ($n=34$) took placebo in the same dose regimen. After two — month therapy there was a positive dynamic (decreasing) in the level of interleukin-6 in the study group whereas in the control group there was no statistically significant change: 4.36 (2.61, 8.95) and 5.5 (3.3; 8.4) pg/ml, respectively ($p<0.05$). In the group of patients taking Ropren the reduction or cessation of statin was required significantly less than in the placebo group: 3 (8.8%) vs 9 (26.5%), respectively. One patient from the first group had a side effect in the form of gravity in the right hypochondrium. That is why the administration of Ropren in addition to standard therapy is reasonable in patients with ACS.

Keywords: dyslipidemia, polyphenols, acute coronary syndrome, dolichol phosphate pathway

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Tsoi E. I., Vyshlov E. V., Trusov V. B. The Using of Polyphenol-Containing Drug in Patients with Acute Coronary Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018; 33(2): 21–25. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-2-21-25>

Введение

В настоящее время гиполипидемическая терапия при атерогенной дислипидемии — один из основных компонентов лечения больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Учитывая это, согласно рекомендациям, используются статины в высоких дозировках [2]. Однако при использовании высоких доз аторвастатина и розувастатина в 0,5–2% случаев наблюдается бессимптомное повышение уровня трансаминаз в три раза и более, и это требует снижения дозировки или полной отмены препарата [3]. Ввиду необходимости достижения целевого уровня липидов, а именно общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, у всех пациентов с ишемической болезнью сердца перспективным в последние годы является изучение новых классов холестеринснижающих, гепатопротекторных и противовоспалительных агентов, в частности препаратов растительного происхождения, содержащих полифенолы. Полифенолы — это изопреноидные липиды природного происхождения, которые относятся к той же группе соединений, что и каротин, ретинол (витамин А), убихинон (коэнзим Q) и отличаются от последних длинной изопреноидной цепью и отсутствием циклических соединений [4, 5]. Полифенолы являются предшественниками долихолов, которые представляют собой соединения, синтезирующиеся в печени наподобие пути образования холестерина и участвующие в долихолфосфатном цикле. В результате этого цикла происходит гликолизирование белков с образованием гликопротеинов представленными в организме рецепторами, белками плазмы, некоторыми факторами роста, ферментами, иммуноглобулинами и др. и участвующими в информационных и энергетических процессах внутри клетки [5]. Ранее было показано, что в патогенезе многих заболеваний ведущую роль играют дисбаланс и дефицит гликопротеинов, что чаще всего обусловлено нарушением процессов гликозилирования белков в долихолфосфатном цикле, а именно нехваткой активного долихолфосфата. Проведенные исследования показали, что введенные в организм полифенолы преобразуются в долихолфосфат и выполняют функцию последнего в синтезе гликопротеинов [4, 5]. Таким образом, доказано, что растительный полифенол может быть использован для заместительной профилактики и терапии нарушений в долихолфосфатном цикле. В настоящее время для лечения различных заболеваний печени используется отечественный полифенолсодержащий препарат Ропрен (регистрационное удостоверение ЛСР-001521/07 от 12.07.2007) с содержанием суммы полифенолов 95%, который производится по оригинальной методике из хвои европейской ели.

Цель работы: изучить гиполипидемический, гепатопротекторный и противовоспалительный эффекты по-

лифенолсодержащего препарата (Ропрен) у пациентов с ОКС при 2-месячном курсе терапии.

Материал и методы

В данное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, зарегистрированное на сайте ClinicalTrials.gov № NCT03122340 и одобренное локальным этическим комитетом 16.12.2016, протокол заседания № 140, были включены 68 больных с ОКС, поступивших в первые сутки от начала заболевания. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Критерии исключения: пациенты, неспособные соблюдать протокол исследования; требующие выполнения экстренной операции коронарного шунтирования по результатам инвазивной коронарной ангиографии. Основные клиничко-анамнестические данные представлены в таблице 1. Все пациенты получали стандартную терапию ОКС (в том числе аторвастатин 40 мг в день) и были рандомизированы методом конвертов на две группы: 1-я группа ($n=34$) получала препарат Ропрен по 8 капель во время еды три раза в день в течение трех недель, затем по 3 капли три раза в день в течение пяти недель; 2-я группа ($n=34$) получала плацебо с тем же режимом дозирования. Всем больным проводились стандартные методы обследования ОКС, в том числе инвазивная коронарная ангиография с имплантацией стента или без нее. Анализировались показатели крови: билирубин общий и прямой, АЛТ, АСТ, амилаза, гамма-ГТТ, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды, липопротеины высокой и низкой плотности — на момент рандомизации, после проведения чрескожного вмешательства (ЧКВ), при выписке, через 1 и 2 мес. терапии; КФК, КФК МВ, тропонин I, продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид) — на момент рандомизации, после проведения ЧКВ и при выписке; интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 — на момент рандомизации, при выписке, через 1 и 2 мес. терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica v.10.0 с применением непараметрических методов анализа (критерий Манна — Уитни, W-критерий Уилкоксона, точный критерий Фишера). Результаты представлены в виде $Me (Q_1, Q_3)$ [6].

Результаты

Во время исследования 2 пациента из исследуемой группы умерли в результате осложнений (1 — геморрагический инсульт, 2 — полиорганная недостаточность в раннем послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования), 1 пациент отказался продолжать участие по причине плохой переносимости принимаемого препарата (тяжесть в правом подреберье). В контрольной группе от продолжения участия в ис-

следовании отказались пять человек (двое по причине плохой переносимости принимаемого препарата в виде тошноты и диареи, трое — без указания причины). Исходные уровни всех анализируемых показателей между группами не различались (табл. 2).

На фоне проводимой терапии уровни маркеров повреждения миокарда (КФК, КФК МВ, Тропонин I) после ЧКВ были стабильно высокими и к моменту выписки снижались до нормальных значений, статистически значимых различий между группами не наблюдалось. Существенной динамики уровня малонового диальдегида и интерлейкина-1 β как внутри групп, так и между группами не обнаружено. Через 2 мес. терапии выявлено статистически значимое снижение уровня интерлейкина-6 в исследуемой группе по сравнению с контрольной: 4,36 (2,6; 8,9) против 5,5 (3,3; 8,4) пг/мл соответственно (табл. 3).

Уровни общего и прямого билирубина, а также щелочной фосфатазы в обеих группах в течение наблюдения находились в границах нормальных значений и значимых различий по этому показателю между группами не обнаружено. Также наблюдалось небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2 мес. после острого инфаркта мио-

карда в обеих группах, но значимых различий между группами нет.

Статистически значимых различий между группами по АЛТ, АСТ и гамма-глутамилтранспептидазой не обнаружено, но по сравнению с исследуемой группой в контрольной доза статинов была уменьшена у статистически значимо большего количества пациентов: трое (8,8%) против девяти (26,5%) соответственно. Также было выявлено, что в 1-й группе трем пациентам потребовалось снизить дозировку atorvastatina (по причине трехкратного бессимптомного повышения уровня трансаминаз, у двух пациентов в анамнезе выявлен гепатит, у одного — дважды дегельминтизация по поводу хронического описторхоза в анамнезе), причем у двоих из них удалось достигнуть целевого уровня липидов. В контрольной группе девяти пациентам потребовалось снизить дозировку atorvastatina (по причине бессимптомного повышения трансаминаз; из них одному пациенту статин был отменен на стационарном этапе и не возвращен на амбулаторном, троим — отменен на амбулаторном этапе). Все пациенты во 2-й группе, не получавшие статин / получавшие меньшую дозу статинов, не достигли целевых уровней липидов, и уровень общего холестерина оставался

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов при рандомизации

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)
Возраст (лет)	60 (54; 68)	63 (54; 68)
Муж/жен (%)	62/38	76/24
Основной диагноз:		
инфаркт миокарда (%)	91	90
нестабильная стенокардия (%)	9	10
Постинфарктный кардиосклероз (%)	3	9
Гипертоническая болезнь (%)	77	78
Сахарный диабет (%)	10	17
Курение (%)	56	49
Ожирение I степени, n (%)	5 (15)	9 (26)
Дислипидемия (%)	53	59
Острая сердечная недостаточность (%):		
Killip 1	79	81
Killip 2	15	11
Killip 3	0	8
Killip 4	6	0

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

Таблица 2

Клинические исходы заболевания через 2 месяца терапии

Показатели	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	p
Летальность, n (%)	2 (6)	0	>0,05
Рецидив/повторный ИМ (n)	0	0	>0,05
Отказ от терапии (n)	1	5	>0,05
Уменьшение дозы статинов (n)	3	9	<0,05

Примечание: ИМ — инфаркт миокарда; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза.

Таблица 3

Лабораторные показатели, сравниваемые в каждой группе исходно и через 2 месяца терапии, $p > 0,05$

Показатели	Исходно		Через 2 мес. терапии	
	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)	1-я группа (n=34)	2-я группа (n=34)
Билирубин общий, мкмоль/л	12 (9,9; 17,5)	13,1 (9,5; 15,4)	12,5 (9; 14,1)	11,1 (9,5; 14)
Билирубин прямой, мкмоль/л	4 (3; 5,3)	3,7 (2,1; 4,2)	4,5 (3,2; 5,7)	4 (2,9; 4,6)
АЛТ, Ед/л	33,5 (21; 47)	23 (16; 33)	18 (14; 30)	23 (18; 28)
АСТ, Ед/л	75,5 (31; 141)	32 (21; 112)	19 (16; 26)	19,5 (17; 23)
Амилаза, Ед/л	53,5 (40; 66)	61,5 (48; 78)	68 (59; 79)	68 (52; 91)
Гамма-ГТТ, Ед/л	36 (28; 47)	39 (26,5; 56,5)	32 (26; 48)	36,5 (27; 46)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	90,5 (72,5; 165)	92 (80; 133)	95,5 (83; 125)	113 (85; 139)
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 (4,6; 6,5)	5,9 (4,6; 6,4)	2,23 (1,7; 2,8)	2,07 (1,7; 2,7)
Триглицериды, ммоль/л	1,93 (1,01; 2,5)	1,98 (1,37; 2,86)	1,14 (0,92; 2,16)	1,28 (1; 2,19)
ЛПВП, ммоль/л	1,02 (0,89; 1,12)	1,0 (0,84; 1,18)	1,14 (0,97; 1,37)	1,1 (0,95; 1,3)
ЛПНП, ммоль/л	2,49 (1,84; 2,88)	2,42 (2,11; 2,75)	2,23 (1,73; 2,85)	2,07 (1,71; 2,71)
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	43,5 (24,5; 97,2)	37,4 (16,1; 88,9)	59,1 (39,8; 89,9)	39,6 (22,5; 60,1)
Интерлейкин-1 β , пг/мл	2,8 (2,1; 3,6)	2,9 (2,8; 4,3)	2,7 (2,2; 3,4)	2,9 (2,5; 2,9)
Интерлейкин-6, пг/мл	16,38 (9,1; 25,9)	6,2 (3,1; 9,1)	4,36 (2,6; 8,9)	5,5 (3,3; 8,4)
КФК-МВ, ммоль/л	80,5 (34; 211)	40 (21; 132)	13,5 (11; 18)	15 (11; 17)
Тропонина I, нг/мл	8,98 (0,64; 20,75)	1,38 (0,37; 12,5)	0,44 (0,12; 1,05)	0,09 (0,02; 1,46)

стабильно высоким (5,33–8,55 ммоль/л). В исследуемой группе у одного пациента наблюдался побочный эффект в виде тяжести в правом подреберье, купировавшийся отменой препарата.

Обсуждение

Проблема атеросклероза и ишемической болезни сердца изучается в течение нескольких десятков лет. Согласно современным рекомендациям, основанным на ранее проведенных исследованиях, «золотым стандартом» лечения ОКС является назначение статинов в максимальных дозировках с первых часов развития инфаркта миокарда. Однако гепатотоксичность аторвастатина и розувастатина в 2% случаев не позволяет назначать данные препараты [2], в связи с чем применение гепатопротекторов в данном случае является необходимым. Полипенолсодержащие препараты показали свою эффективность в отношении различных заболеваний печени, в т. ч. лекарственно обусловленных [7, 8]. Их широко применяют в гастроэнтерологической практике, но в смежных дисциплинах исследований не проводилось. Наше исследование не показало статистически значимых различий в уровне печеночных ферментов и билирубина, что, вероятно, связано с малой выборкой. Однако данные о меньшей частоте отмены статинов по причине бессимптомного повышения трансаминаз являются статистически значимыми и доказывают гепатопротекторный эффект полипенолов. Снижение уровня интерлейкина-6 показывает противовоспалительный эффект Ропрена, который изучался ранее [9]. Учитывая это, можно утверждать, что снижение уровня медиатора острого воспаления снижает риск развития повторных сердечно-

сосудистых катастроф, стабилизируя атеросклеротическую бляшку. Небольшое, но статистически значимое повышение уровня амилазы в течение 2 мес. после острого инфаркта миокарда в обеих группах, вероятно, надо рассматривать как восстановление функции поджелудочной железы после острого состояния, т. к. динамика происходит в пределах нормальных значений.

Заключение

Таким образом, полипенолсодержащий препарат Ропрен повышает эффективность терапии статинами (обладая гепатопротекторным эффектом) и способствует нормализации липидного спектра крови; обладает противовоспалительной активностью (снижая уровень медиаторов острого воспаления). Учитывая это, применение препарата Ропрен целесообразно у пациентов с ОКС в дополнении к стандартной терапии.

Литература

1. Карпов Р. С., Дудко В. А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. Томск: STT; 1998:672.
2. Драпкина О. М., Буеверова Е. Л., Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010; 1: 25–31.
3. Драпкина О. М., Костюкевич М. В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011; 3: 45–51.
4. Бакунина Н. С., Глушаков Р. И., Тапильская Н. И., Шабанов П. Д. Фармакология полипенолов как адаптогенов, снижающих интенсивность процессов гликирования. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2013; 4(11): 44–53.
5. Cantagrel V., Lefeber D. J., Ng B. G., Guan Z., Silhavy J. L., Bielak S. L., Lehle L., Hombauer H., Adamowicz M., Swiezewska E., De Brouwer A. P., Blümel P., Sykut-Cegielska J., Houliston S.,

- Swistun D., Ali B. R., Dobyns W. B., Babovic-Vuksanovic D., van Bokhoven H., Wevers R. A., Raetz C. R., Freeze H. H., Morava E., Al-Gazali L., Gleeson J. G. SRD5A3 is required for converting poly-prenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell*. 2010; 142(2): 203–217.
6. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998: 459.
 7. Минушкин О. Н. Гепатопротекторы в лечении некоторых заболеваний печени. *Медицинский совет*. 2016; 14: 52–57.
 8. Голованова Е. В., Винницкая Е. В., Шапошникова Н. А., Петраков А. В., Мелькина Е. С. Эффективность и безопасность растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная клиническая гастроэнтерология*. 2010; 97: 102.
 9. Санин А. В., Ганшина И. В., Судына Г. Ф., Санина В. Ю., Кожевникова Т. Н., Пронин А. В., Наровлянский А. Н., Суханова С. А., Проскурина О. В., Митрохин Н. М. Фосфорилированные полипренолы — новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1(4): 355–360.
 8. Golovanova E. V., Vinnitskaya E. V., Shaposhnikova N. A., Petrakov A. V., Melkina E. S. Efficacy and safety of the plant hepatoprotector Ropren in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Experimental clinical gastroenterology*. 2010; 97: 102. (In Russ).
 9. Sanin A. V., Ganshin I. V., Sudina G. F., Sanina V. Yu., Kozhevnikova T. N., Pronin A. V., Narovlyansky A. N., Sukhanov S. A., Proskurina O. V., Mitrokhin N. M. Phosphorylated polyphenols are a new class of compounds with anti-inflammatory and bronchodilator activity. *Infection and immunity*. 2011; 1(4): 355–360. (In Russ).
- Поступила 05.04.2018
Received April 05.2018
- ### Сведения об авторах
- Цой Екатерина Игоревна***, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: katerinaitsoi@gmail.com.
- Вышков Евгений Викторович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.
- Трусов Владимир Борисович**, врач-психиатр, директор медицинского департамента ООО «Соллагран».
E-mail: trusovropren@mail.ru.
- ### Information about the authors
- Tsoi Ekaterina I. ***, Postgraduate Student of Department of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: katerinaitsoi@gmail.com.
- Vyshlov Evgenii V.**, Dr. Sci. (Med.), Lead Research Associate of Emergency Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.
- Trusov Vladimir B.**, Psychiatrist, Head of Medical Department, "Solagran" LLC.
E-mail: trusovropren@mail.ru.
- ### References
1. Karpov R. S., Dudko V. A. Atherosclerosis: pathogenesis, clinic, functional diagnostics, treatment. Tomsk: STT; 1998: 67. (In Russ).
 2. Drapkina O. M., Bueverova E. L., Ivashkin V. T. Atherogenic dyslipidemia and liver. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2010; 1: 25–31. (In Russ).
 3. Drapkina O. M., Kostyukevich M. V. Metabolic syndrome: the problem of hepatotoxicity in the statins treatment. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2011; 3: 45–51. (In Russ).
 4. Bakunina N. S., Glushakov R. I., Tapilskaya N. I., Shabanov P. D. Pharmacology of polyphenols as adaptogens which reduce the intensity of glycation. *Reviews of clinical pharmacology and drug therapy*. 2013; 4(11):44–53. (In Russ).
 5. Cantagrel V., Lefeber D. J., Ng B. G., Guan Z., Silhavy J. L., Bieleas S. L., Lehle L., Hombauer H., Adamowicz M., Swiezewska E., De Brouwer A. P., Blümel P., Sykut-Cegielska J., Houliston S., Swistun D., Ali B. R., Dobyns W. B., Babovic-Vuksanovic D., van Bokhoven H., Wevers R. A., Raetz C. R., Freeze H. H., Morava E., Al-Gazali L., Gleeson J. G. SRD5A3 is required for converting poly-prenol to dolichol and is mutated in a congenital glycosylation disorder. *Cell*. 2010; 142(2): 203–217.
 6. Glantz S. A. Medico-biological statistics. Moscow: Practice; 1998: 459. (In Russ).
 7. Minushkin O. N. Hepatoprotectors in treatment of some liver disease. *Medical advice*. 2016; 14: 52–57. (In Russ).