

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНОЗИНА ГЛИЦИЛ-ЦИСТЕИНИЛ-ГЛУТАМАТА ДИНАТРИЯ И АДЕМЕТИОНИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Орлов Ю.В., Синячкин Д.А., Гайдук С.В., Кузьмич В.Г., Матвеев С.Ю.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, e-mail: orlov21021975@mail.ru

В связи с сохраняющимся ростом потребления этанола на душу населения и распространённости различных форм поражения печени алкогольной этиологии (жировой дистрофии, гепатита, фиброза, цирроза) проблема поиска новых эффективных подходов к терапии данной патологии остается актуальной. Цель исследования заключалась в оценке сравнительной эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адеметионина при лечении пациентов с регулярным употреблением этанола, имеющих изменения сонографических показателей жесткости печени, соответствующих наличию фиброза её паренхимы I-III стадии по Metavir. В ходе клинического исследования выполнена оценка эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адеметионина на фоне базовой терапии урсодезоксихолевой кислотой при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. В работе использовали комплекс лабораторных и инструментальных исследований, позволивших оценить гепатопротективный и антифибротический эффекты применения рассматриваемых лекарственных средств в течение 21 суток. Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности комплексных схем применения препаратов инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адеметионина по сравнению с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой по выраженности гепатопротекторного эффекта в виде разрешения биохимических показателей цитолитического и холестатического синдромов, а также снижения показателей жесткости печени.

Ключевые слова: токсический гепатит, фиброз печени, алкогольная болезнь печени, инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF INOSINE GLYCYL-CYSTEINYL-GLUTAMATE SODIUM AND ADEMETHIONINE IN THE PREVENTION OF FIBROSIS IN ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Orlov Yu.V., Sinyachkin D.A., Gaiduk S.V., Kuzmich V.G., Matveev S.Yu.

Military medical academy of S.M. Kirov, Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, e-mail: orlov21021975@mail.ru

Due to the continuing increase in ethanol consumption per capita and the prevalence of various forms of liver damage of alcoholic etiology (fatty dystrophy, hepatitis, fibrosis, cirrhosis), the problem of finding new effective approaches to the treatment of this pathology remains relevant. The aim of the study was to evaluate the comparative effectiveness of the use of inosine glycyL-cysteinyl-glutamate disodium and ademethionine in the treatment of patients with regular use of ethanol with changes in sonographic indicators of liver stiffness corresponding to the presence of fibrosis of its parenchyma stage I-III according to Metavir. In the course of a clinical study, the effectiveness of the use of inosine glycyL-cysteinyl-glutamate disodium and ademethionine against the background of basic therapy with ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with alcoholic liver disease was evaluated. A complex of laboratory and instrumental studies was used in the work, which made it possible to evaluate the hepatoprotective and antifibrotic effects of the use of the drugs in question for 21 days. The results obtained indicate a greater effectiveness of complex regimens for the use of inosine glycyL-cysteinyl-glutamate disodium and ademethionine compared with monotherapy with ursodeoxycholic acid in terms of the severity of the hepatoprotective effect in the form of resolution of biochemical parameters of cytolytic and cholestatic syndromes, as well as a decrease in liver stiffness.

Keywords: toxic hepatitis, liver fibrosis, alcoholic liver disease, inosine glycyL-cysteinyl-glutamate disodium, ademethionine, ursodeoxycholic acid.

Токсические гепатопатии представляют собой группу заболеваний с формированием морфологических и функциональных нарушений печени [1; 2], в которую входят алкогольная и лекарственная болезни печени, а также токсические поражения печени неалкогольной этиологии. В настоящее время во всем мире отмечено увеличение заболеваемости алкогольной болезнью печени (АБП), которая может проявляться в нескольких клинических вариантах (стадиях): алкогольная жировая дистрофия печени, алкогольный гепатит, алкогольный фиброз и склероз печени, алкогольный цирроз печени, и как конечная фаза этиопатогенетического поражения печени – острая печеночная недостаточность, в том числе осложненная печёночной комой [3]. Прогрессирование АБП сопровождается ростом летальности (без учета острых отравлений этанолом), наблюдаемой как среди населения России, так и других стран [3]. Отмечается рост распространенности декомпенсированного цирроза печени в РФ за 1990-2017 гг. с 129,8 до 238 человек на 100 000 населения. Вклад же алкогольного цирроза в структуру смертности от цирроза в мире варьирует в различных странах от 42% до 63% [3; 4].

АБП развивается у 60-100% лиц, злоупотребляющих алкоголем, и у каждого больного, страдающего алкоголизмом. По данным Росстата, официальная общая заболеваемость алкоголизмом в России в 2017 году достигла 1304,6 тысячи человек [3]. Следует отметить, что годовой объём продажи алкоголя, по оценке Федеральной службы по регулированию алкогольного рынка, возрос с 6,03 до 6,34 литра чистого этанола на душу населения за период с 2019 по 2021 год, что эквивалентно этаноловой нагрузке 17,36 мл/сутки на каждого россиянина [5]. По данным Министерства здравоохранения РФ, гепатотоксичным принято считать количество этанола, равное 40-80 граммам чистого этилового спирта в сутки для мужчин [3].

Токсическое действие ацетальдегида (основного метаболита этанола) приводит к развитию некровоспалительной реакции различной степени выраженности и запускает механизм фиброгенеза в ткани печени [6]. По данным литературных источников, существует выраженная дозависимость между этаноловой нагрузкой и вероятностью развития АБП, хотя режим приема и характера алкогольных напитков может быть различным. Алкогольный стеатоз можно обнаружить у 60% людей, которые потребляют более 60 г чистого этанола в день, а высокий риск развития цирроза наступает у лиц с ежедневным потреблением свыше 120 г этанола [7]. В метаанализе 2010 года были подтверждены тесные взаимосвязи доза-эффект между средним количеством потребляемого этанола и риском цирроза печени, а также выявлен пороговый эффект с повышенным риском смертности от цирроза печени среди мужчин и женщин, употребляющих 12-24 г этанола в день [8]. При оценке корреляции между морфологическими изменениями печени и количеством этанола, потребляемого пациентами

на прецирротических стадиях развития АБП, установлено, что частота фиброза была в 2 раза выше в группе пациентов со средней нагрузкой этанолом более 80 г в сутки по сравнению с группой пациентов с суточной нагрузкой этанолом в дозе 40-80 г. Более того, в группе пациентов, потребляющих свыше 80 г этанола в сутки 10 лет, гистологически верифицированный фиброз печени имел большую выраженность (II-III стадии по шкале Metavir), тогда как у пациентов, потреблявших 40-80 г этанола в сутки менее 10 лет, выраженность фиброза ткани печени соответствовала I-II стадиям [9].

Фиброз печени долгое время считался необратимым процессом, возникающим при хроническом повреждении печени в результате замещения участков пораженной паренхимы соединительной тканью, богатой коллагеном. В последние годы получены данные об обратимости процессов фиброза печени при условии своевременного устранения этиологического фактора и проведения патогенетического лечения токсического поражения печени [8; 10]. Лечению токсического гепатита, фиброза печени и цирроза посвящено множество экспериментальных и клинических исследований [11]. Во многих из них дана оценка гепатотропных эффектов S-аденозил-L-метионина (адеметионин, sАМе), который, будучи физиологическим субстратом метионинового цикла, участвует в эндогенном синтезе глутатиона, являющегося основой антиоксидантной защиты гепатоцитов. Схема биологических реакций в организме человека с участием sАМе представлена на рисунке 1 [12].



Рис. 1. Синтез глутатиона с участием адеметионина

За счёт выраженного детоксикационного, регенерирующего, антиоксидантного, антифиброзирующего и других эффектов, развивающихся при применении экзогенного sAMe, он нашёл место в терапии различных вариантов токсического поражения печени [13]. При лечении последних внимание исследователей также привлекают препараты дисульфида глутатиона, в частности инозина глицил-цистеинил-глутамат динатрия (ИГ). В ряде работ показаны его гепатопротекторный, противовирусный и иммуномодулирующий эффекты [14; 15]. Установленная схема биологических реакций в организме человека с участием ИГ представлена на рисунке 2.

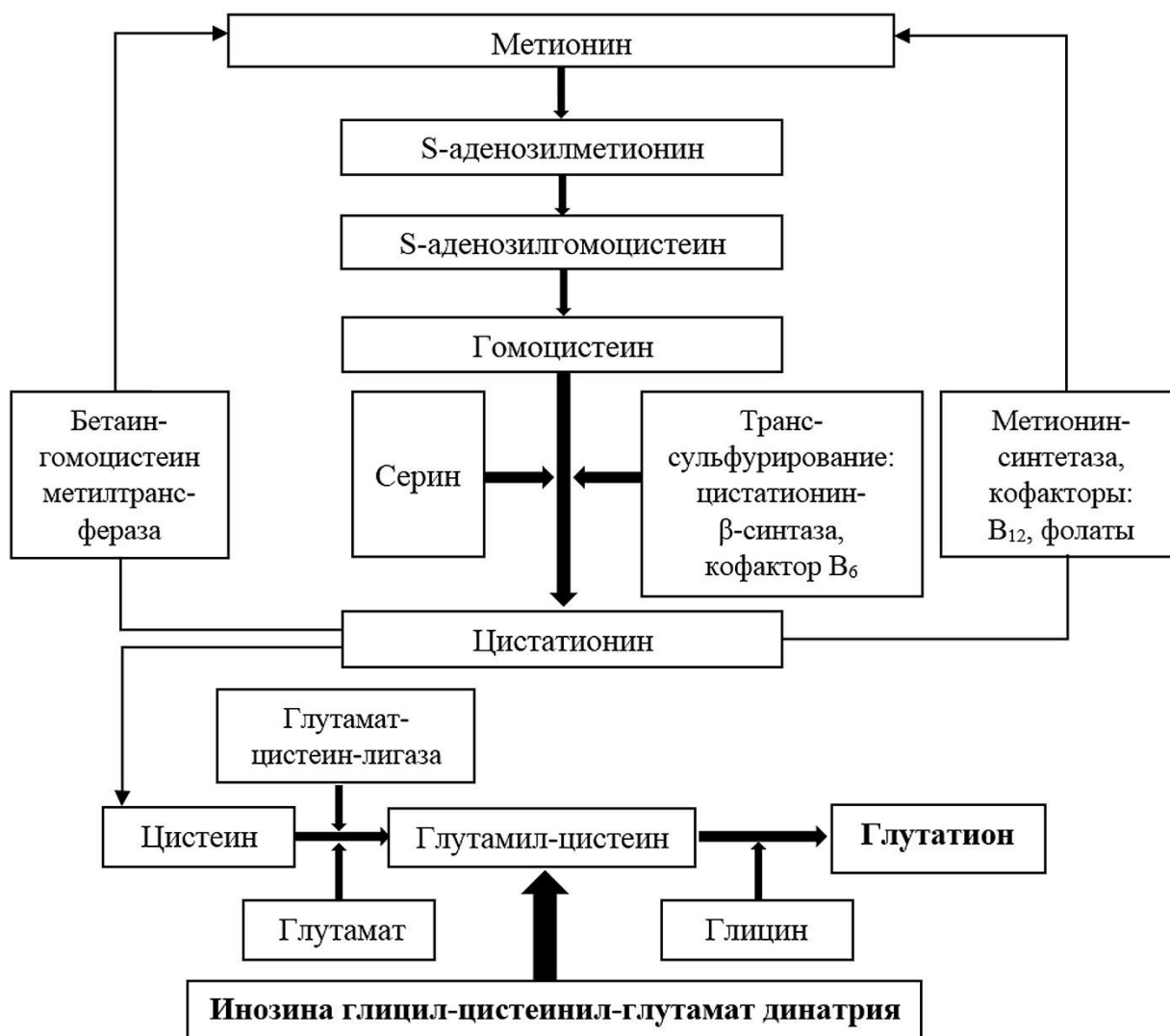


Рис. 2. Синтез глутатиона с участием инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия

Следует отметить, что sAMe и ИГ являются субстратами для синтеза глутатиона, имеют различные точки входа в реакции метионинового цикла и могут обладать различной биологической эффективностью.

Цель исследования – проведение сравнительной оценки эффективности применения инозина глицил-цистеинил-глутамата динатрия и адеметионина при лечении пациентов с регулярным употреблением этанола, имеющих АБП с изменением сонографических показателей жесткости печени, соответствующих наличию фиброза её паренхимы I-III стадии по Metavir.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, одобрено решением локального этического комитета (выписка из протокола № 247 от 22.11.2022 г.) и носило сравнительный характер в параллельных группах.

Для его выполнения были отобраны 90 пациентов мужского пола с АБП, средний возраст $41,5 \pm 9,94$ [31,56; 51,44] года, у которых по результатам транзистной эластографии имелись изменения жёсткости печени с пороговыми значениями модуля упругости Юнга в диапазонах F1-F3, что соответствует сонографическим признакам фиброза печени I, II и III стадии соответственно по шкале Metavir. По результатам оценки анкет – опросников CAGE (скрытое или явное пристрастие к алкоголю) и AUDIT (оценка характера употребления алкоголя) [3], у пациентов установлен характер потребления этанола, достаточный для развития АБП. Из пациентов, отобранных в исследование, были сформированы девять групп по 10 пациентов в каждой, распределенных по выраженности сонографической жесткости печени (F1-F3) и схемам проводимого лечения (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с АБП на группы по видам терапии

Пороговые значения модуля упругости Юнга (E) при транзистной эластографии, кПа	(УДХК) n=30	(УДХК+ИГ) n=30	(УДХК+sAMe) n=30
F1 (5,9-7,2)	Группа 1 n=10	Группа 2 n=10	Группа 3 n=10
F2 (7,3-9,5)	Группа 4 n=10	Группа 5 n=10	Группа 6 n=10
F3 (9,6-12,5)	Группа 7 n=10	Группа 8 n=10	Группа 9 n=10

Всем пациентам была назначена базовая терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в суточной дозе 13 мг/кг, разделенной на 2–3 приема.

В группах пациентов с АБП, имеющих жесткость печени от F1 до F3 (группы 2, 5, 8), на фоне базовой терапии УДХК применяли препарат ИГ в виде раствора, который вводили внутримышечно (в/м) в суточной дозе 120 мг. Курс лечения составил 21 сутки.

Препарат sAMe, на фоне базовой терапии, применяли в группах 3, 6, 9 в суточной дозе 800 мг в/м на протяжении 21 суток. Сравнение и контроль проводили с группами 1, 4, 7 на фоне монотерапии АБП препаратом УДХК.

Всем пациентам выполнялось комплексное обследование в соответствии с клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи при АБП от 2020 года [3]. В том числе для оценки выраженности цитолитического и холестатического синдромов выполняли биохимическое исследование крови на анализаторах Synchron CX 5 delta и Synchron CX 3 delta (Beckman Coulter, США). Транзистная эластография печени выполнялась на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Оценка биохимических показателей крови и

эластография печени выполнялись перед началом курса лечения и после его завершения. Статистическую обработку данных исследования проводили при помощи программ Microsoft office Excel 2019 и StatSoft Statistica 10.0.1011. Сравнение средних значений в группах выполняли по U- критерию Манна-Уитни. Различия в группах считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам оценки анкет – опросников «CAGE» и международного стандартизованного теста «AUDIT», у 59% пациентов выявлена высокая вероятность (8-15 баллов) потребления алкоголя, у 41% пациентов выявлены признаки высокого риска (от 16 баллов и более) развития алкогольной зависимости. Данные о суточной дозе употребляемого алкоголя (в пересчете на 100% этанол) и длительности употребления в группах пациентов с показателями жесткости печени в диапазонах F1-F3 представлены в таблице 2.

Таблица 2

Суточные дозы и длительность потребления этанола в группах пациентов с АБП

Длительность потребления алкоголя, лет	Распределение пациентов в группах по диапазонам доз суточного потребления алкоголя в пересчёте на чистый этанол, г								
	Группы 1, 4, 7 (F1), n=30, % (абс.)			Группы 2, 5, 8 (F2), n=30, % (абс.)			Группы 3, 6, 9 (F3), n=30, % (абс.)		
	20,0-40,0	40,0-80,0	80,0-160,0	20,0-40,0	40,0-80,0	80,0-160,0	20,0-40,0	40,0-80,0	80,0-160,0
5-10	-	77(23)	-	-	27(8)	-	-	-	50(15)
10-20	23(7)	-	-	-	73(22)	-	-	50(15)	-

На основании полученных данных установлено, что формирование изменений сонографического показателя жёсткости печени в диапазоне F1 (5,9-7,2 кПа) наблюдалось при регулярном потреблении этанола от 5 до 10 лет в дозе 40,0-80,0 г/сутки (77% пациентов группы) или в дозе 20,0-40,0 г/сутки более 10 лет (23% пациентов группы).

Изменения показателя жёсткости печени в диапазоне значений F2 (7,3-9,5 кПа) были характерны для 27% пациентов, потреблявших этанол в дозе 40,0-80,0 г/сутки в течение 5-10 лет, и для 73% пациентов группы, имевших стаж этаноловой нагрузки 10-20 лет.

Показатели жёсткости печени в диапазоне значений F3 (9,6-12,5 кПа) формировались у 50% пациентов, включенных в группу при потреблении 40,0-80,0 г этанола в сутки в течение 10-20 лет, а у остальных 50% пациентов группы фиброз формировался уже через 5-10 лет при потреблении 80,0-160,0 г этанола в сутки.

В общем анализе крови в группе пациентов с показателями жесткости печени в диапазоне (F3) выявлено умеренное повышение лабораторных показателей синдрома воспалительной реакции: лейкоцитоз до $9,3 \times 10^9/\text{л}$ [11,4; 7,2], ускорение скорости оседания

эритроцитов до 18,2 мм/ч [21,1; 15,3], повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) до 10,6 мг/л [13,0; 8,2]. В группах пациентов с жесткостью печени в диапазонах (F1) и (F2) данные показатели не имели значимых отклонений от референтных значений. Показатели печёночного цитолиза и холестаза в биохимическом анализе крови (уровень активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гаммаглутаринтранспептидазы (ГГТП) и содержания общего билирубина) соответствовали стеатогепатиту с минимальной активностью во всех группах. Наибольшая их выраженность отмечалась в группах пациентов с показателями жесткости печени в диапазоне (F3). Показатели белкового обмена (общий белок, альбумин, глобулин и коагулограмма) во всех группах были без патологических отклонений.

Эффективность проводимой гепатопротекторной и антифибротической терапии оценивалась через 21 сутки. Динамика показателей цитолитического синдрома у пациентов с АБП на фоне применения УДХК до и после курса терапии ИГ и sАМе представлена на рисунках 3 и 4.

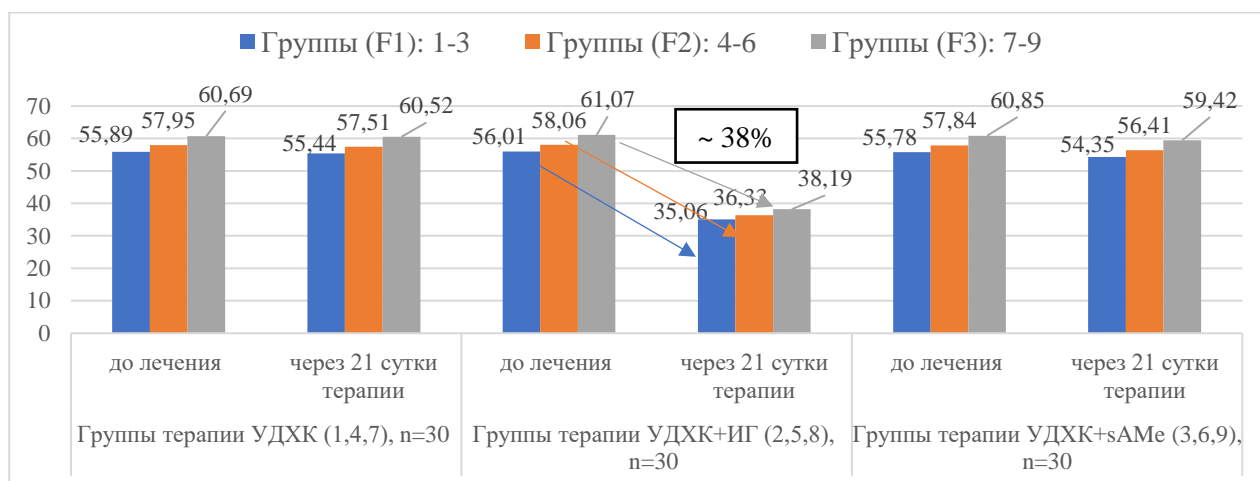


Рис. 3. Динамика показателя активности АСТ в сыворотке крови (Ед/л) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

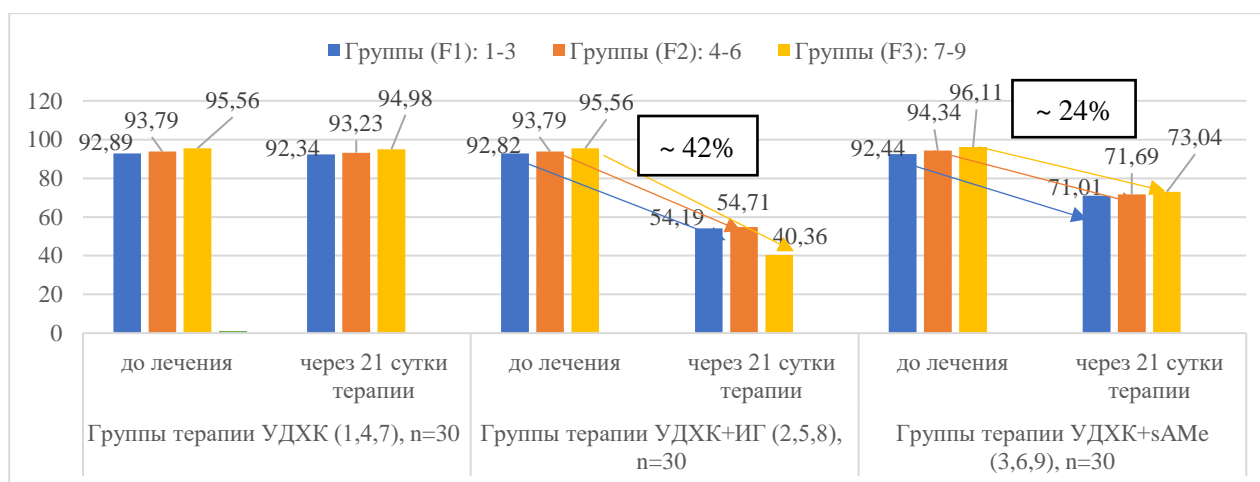


Рис. 4. Динамика показателя активности АЛТ в сыворотке крови (Ед/л) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

После проведенного курса лечения АБП препаратами УДХК+ИГ в течение 21 суток, выявлено достоверное снижение биохимических показателей цитолиза (в среднем по группам F1-F3): АСТ на 38%, АЛТ на 42% от исходного уровня, тогда как в группах с применением препаратов УДХК+sАМе снижение АЛТ было на 24% (в 1,7 раза) менее выражено в сравнении с группами, получавшими УДХК+ИГ. Показатель АСТ в группах с применением препаратов УДХК+sАМе значимо не снижался. Динамика показателей холестатического синдрома в группах пациентов с АБП до и после курса терапии ИГ и sАМе на фоне применения УДХК представлена на рисунках 5, 6 и 7.

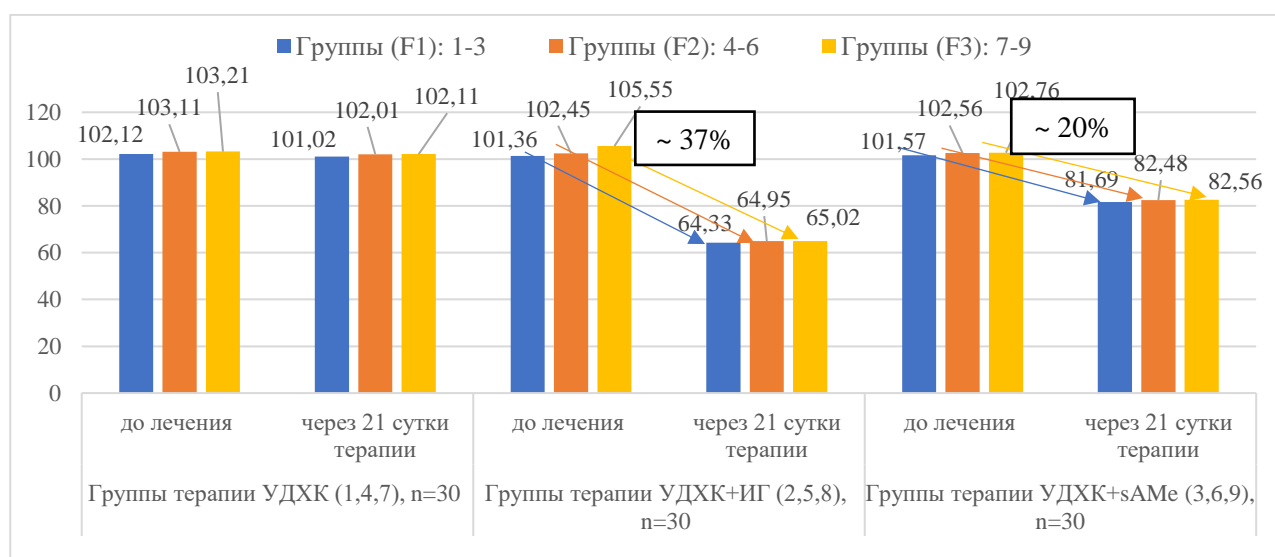


Рис. 5. Динамика показателя активности ЩФ в сыворотке крови (Ед/л) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

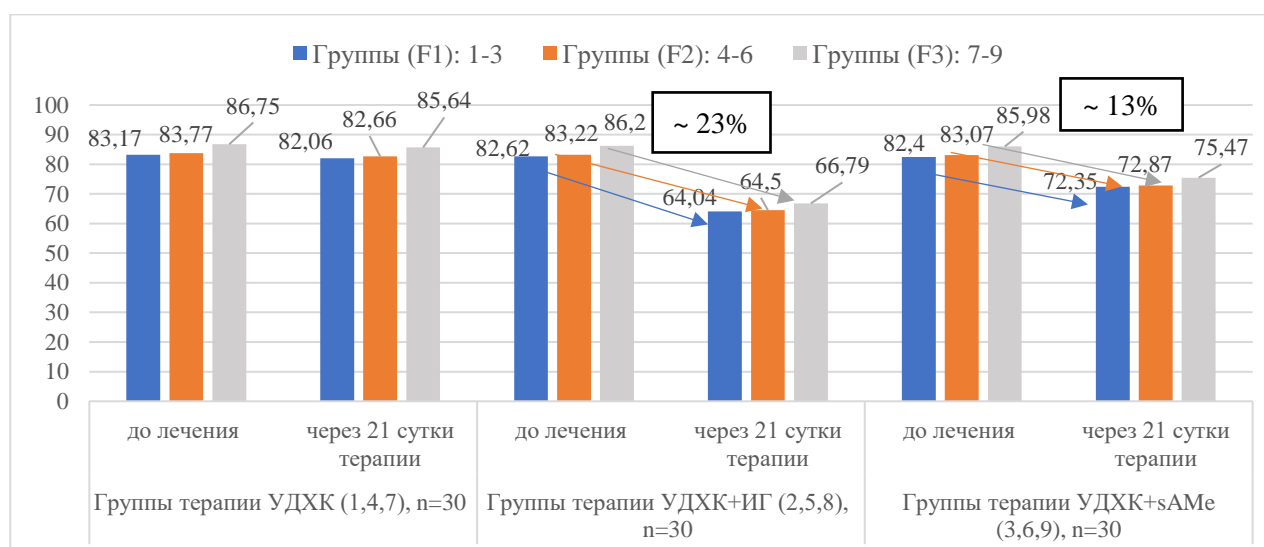


Рис. 6. Динамика показателя активности ГГТП в сыворотке крови (Ед/л) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

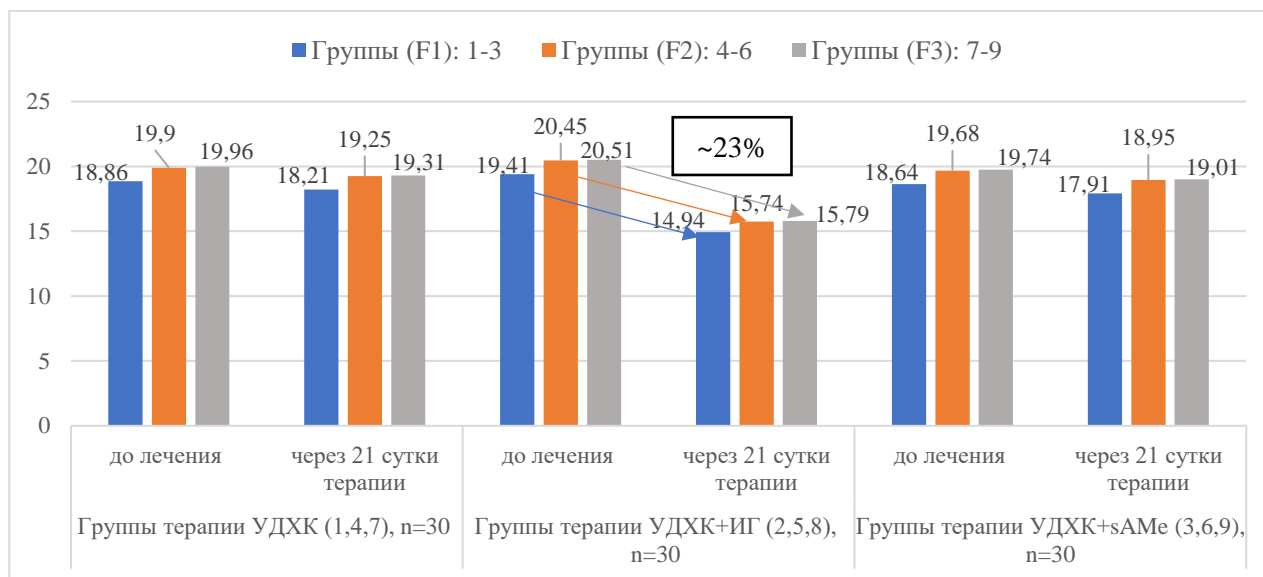


Рис. 7. Динамика показателя содержания общего билирубина в сыворотке крови (мкмоль/л) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

После проведенного курса лечения препаратами УДХК+ИГ в течение 21 суток выявлено достоверное снижение показателей холестатического синдрома в сыворотке крови: содержание общего билирубина на 23%, активности ГГТП на 23%, щелочной фосфатазы 37% (в среднем по группам F1-F3) от исходного уровня, тогда как в группах с применением препаратов УДХК+sAme показатели холестаза снижались от исходного уровня в 1,8 раза менее выражено: ГГТП на 13% и щелочной фосфатазы на 20%. Средние значения содержания общего билирубина в сыворотки крови значимо не снижались.

В группах 2, 5, 8 на фоне терапии УДХК+ИГ, а также в группах 3, 6, 9 на фоне терапии УДХК+sAme в течение 21 суток достигнута положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, разрешения лабораторных маркеров цитолитического и холестатического синдромов, нормализации воспалительных изменений в клиническом анализе крови и снижения содержания СРБ до нормальных значений в 100% случаев. В группах 1, 4, 7 с монотерапией УДХК значимой положительной динамики по данным показателям не отмечалось. Также отмечалась положительная клиническая динамика в виде улучшения общего самочувствия, купирования диспепсического синдрома в группах лечения УДХК+ИГ и УДХК+sAme. Динамика результатов эластографии в группах пациентов с АБП на фоне лечения представлена на рисунке 8.

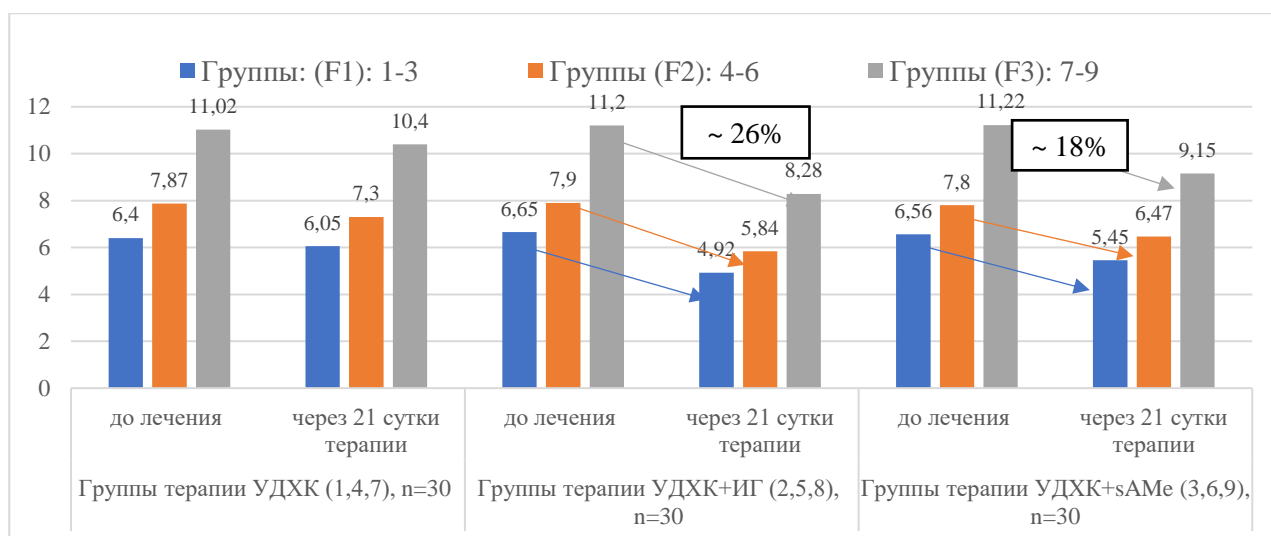


Рис. 8. Динамика показателя жесткости печени (кПа) в группах пациентов с АБП на фоне лечения

После завершения курса лечения в группах пациентов с терапией препаратами УДХК+ИГ выявлено достоверное снижение сонографического показателя жесткости печени на 26% от исходного уровня (в среднем по группам F1-F3), тогда как применение УДХК+sAMe приводило к менее выраженному (в 1,4 раза) снижению показателя жесткости печени только на 18% от исходного уровня. В группах пациентов, получавших препарат УДХК, показатели жесткости печени снижались всего на 6% от исходного уровня.

По результатам проведенного исследования можно сделать заключение, что при применении ИГ и sAMe на фоне приема УДХК в схемах терапии пациентов с АБП в стадии стеатогепатита с минимальной активностью и изменениями сонографических показателей жесткости печени, соответствующих наличию фиброза её паренхимы I-III стадии по Metavir, наблюдались гепатопротекторный и антифибротический эффекты, которые имели большую выраженность в группах лечения с применением ИГ, что, вероятно, обусловлено его более коротким циклом трансформации до восстановленного глутатиона в печени по сравнению с цепочкой метаболических реакций синтеза глутатиона из sAMe.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о большей эффективности комплексных схем лечения при в/м введении препаратов ИГ и sAMe в суточных дозах 120 мг и 800 мг соответственно, на фоне приема УДХК в суточной дозе 13 мг/кг массы тела, по сравнению с монотерапией УДХК в течение 21 суток в терапии АБП и профилактике прогрессирования фиброза печени.

Список литературы

1. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1 (I). С. 35-40.
2. Хубутя М.Ш., Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Богопольский П.М. Клиническая токсикология в России. Исторические аспекты. М.: Медпрактика-М, 2017. 256 с.
3. Лазебник Л.Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В., Трухан Д.И., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых // Терапия. 2020. Т. 6. № 4 (38). С. 10-35.
4. Roth G.A., Abate D., Abate K.H. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. 2018. Vol. 392. P. 1736-1788.
5. Основные показатели, характеризующие рынок алкогольной продукции в 2019-2021 годах. Федеральная служба по регулированию алкогольного рынка. [Электронный ресурс]. URL: https://fsrar.gov.ru/files/26163_stats_2019-2021.pdf. (дата обращения: 15.05.2023).
6. Кулебина Е.А., Сурков А.Н. Механизмы формирования фиброза печени: современные представления // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98. № 6. С. 166-170.
7. Щёктова А. П., Невзорова М. С., Козюков Г. В. Гиалуроновая кислота сыворотки как маркер выраженности фиброза при алкогольной болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. № 180 (8). С. 59-65.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69. P. 154-181.
9. Loreta A. Kondilia, Gloria Taliani, Gojart Cerga, Maria E. Tosti. Correlation of alcohol consumption with liver histological features in non-cirrhotic patients // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2005. Vol. 17. № 2. P. 155-159.
10. Kanda T., Goto T., Hirotsu Y., Moriyama M., Omata M. Molecular Mechanisms Driving Progression of Liver Cirrhosis towards Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and C Infections: A Review Int. // J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 1358.
11. Орлов Ю.В., Бугаев П.А., Халимов Ю.Ш., Башарин В.А., Синячкин Д.А., Антушевич А.Е. Эффективность дисульфидов глутатиона в лечении токсических гепатитов и фиброзов печени // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339. № 11. С. 21-27.

12. Птицина С.Н. Уникальная роль адеметионина в метаболизме клетки и его фармакологический потенциал // Фармокинетика. 2010. № 10. С. 26-36.
13. Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study // J. Gastrointestin Liver Dis. 2018. Vol. 27. № 3. P. 273-923.
14. Халютин Д.А., Ховпачев А.А., Антушевич А.Е., Антонов В.Г., Степанов Я.А. Влияние препаратов пептидной природы на течение острых тяжелых отравлений этанолом в эксперименте // Российский биомедицинский журнал. 2020. Т. 21. С. 757-767.
15. Винникова М.А, Кренкель Н.Т., Титков М.С., Царева И.С., Аблова В.В. Клинические аспекты наркологии. Инозин глицил-цистеинил-глутамат динатрия (моликсан®) в терапии тяжелого синдрома отмены алкоголя: результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования // Вопросы наркологии. 2019. № 3 (174). С. 48-62.