

УДК 615.24: 615.06

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.3.14>

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ЗАХВОРЮВАНЬ ПЕЧІНКИ. ПЕРЕВАГИ ТА НЕДОЛІКИ НАЯВНИХ ГЕПАТОПРОТЕКТОРІВ

Цубанова Наталя Анатоліївна,
доктор фармацевтичних наук, професор,
професор кафедри фармації
Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського
ORCID: 0000-0002-9122-8291
Scopus ID: 57195196398

Трутаєва Людмила Миколаївна,
доктор філософії,
асистент кафедри фармації
Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського
ORCID: 0000-0003-0164-373X

Дембіцька Еліна Сергіївна,
аспірант
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-2520-5446

Шлапак Євген Васильович,
асистент кафедри фармації
Львівської медичної академії імені Андрея Крупинського;
консультант з маркетингу
АТ «Фармак» Україна
ORCID: 0009-0003-0240-8894

У статті наведено особливості фармакоterapiї пацієнтів, що мають захворювання печінки. Проаналізовано фармацевтичний ринок України, а саме лікарських засобів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотронні препарати». Встановлено, що натеper 63 зареєстровані лікарські засоби належать до есенціальних фосфоліпідів, препаратів на основі лікарської рослинної сировини, препаратів на основі амінокислот, синтетичних лікарських засобів та інших. Проаналізовано відсоткове співвідношення в категоріях «вітчизняне / закордонне виробництво», «оригінальні препарати / генерики». Доведено, що будь-який гепатопротектор має певні особливості (фармакокінетика, фармакодинаміка, побічна дія, протипоказання), які структуровані у публікації і які мають бути враховані у разі рекомендації даної групи ліків.

***Ключові слова:** гепатопротектори, фосфоліпідів, амінокислоти, гепатопротектори на основі рослинної сировини, штучні молекули, побічна дія, протипоказання.*

Tsubanova Natalia, Trutaieva Liudmyla, Dembitska Elina, Shlapak Yevhen. Features of pharmacotherapy of liver diseases. Advantages and disadvantages of available hepatoprotective agents

The article describes the features of pharmacotherapy of patients with liver disease. The pharmaceutical market of Ukraine, namely drugs of group A05B "Drugs used in case of liver diseases, lipotropic drugs" was analyzed. It has been established that currently 63 registered medicinal products belong to essential phospholipids, preparations based on medicinal plant raw materials, dressings based on amino acids, synthetic medicinal products and others. The percentage ratio of domestic / foreign production, original drugs/generics was analyzed. It has been proven that any hepatoprotector has certain features (pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects, contraindications) which are structured in the publication and which should be taken into account when recommending this group of drugs.

***Key words:** hepatoprotectors, phospholipids, amino acids, hepatoprotectors based on plant raw materials, artificial molecules, side effects, contraindications.*

Вступ. Нині захворювання печінки (ЗП) є глобальною медико-соціальною проблемою через їх значне поширення, велику схильність прогресу-

вання до термінальної стадії ураження печінки із високими показниками летальності (Caraceni P., 2021) [1]. Триваюча у всьому світі епідемія

ожиріння та дедалі більше визнання метаболічного синдрому, за даними (Murag S., 2021) [2], є одним з основних предикторів зростання кількості захворювань печінки, насамперед неалкогольної жирової хвороби печінки – найпоширенішої форми захворювання печінки в усьому світі. ЗП пов'язані із великим соціально-економічним тягарем госпіталізацій, включаючи розвиток соціальних проблем та зміни тенденцій у трансплантації печінки. Особливо слід відзначити, що кількість ЗП зростає у 5 разів лише за останні два десятиріччя і показує стійку тенденцію до щорічного збільшення (Allen A.M., 2018) [3].

ЗП найчастіше виявляють випадково у коморбідних хворих, і натеper встановлено позитивний кореляційний зв'язок між метаболічним синдромом (МС) і/або цукровим діабетом (ЦД) і/або серцево-судинними захворюваннями та ЗП. У наукових дослідженнях зазначають, що пацієнтам із МС, ЦД та серцево-судинними захворюваннями необхідно обов'язково проводити дослідження активності аланінамінотрансферази та ультразвукове дослідження печінки на виявлення ЗП, щонайменше один раз на рік [4]. Саме такі рекомендації ще з 2019 року підтримала Американська діабетична асоціація (ADA) через те, що навіть у високорозвинених країнах із високим рівнем превентивної медицини, наприклад у США, справжня поширеність ЗП залишається неясною. Встановлення масштабів епідемії / пандемії на ЗП було би першим кроком до розробки оптимальної політики охорони здоров'я. Важливо підкреслити, що фокус скринінгу за умов діагностики ЗП полягає в тому, щоб виявити пацієнтів з фіброзом печінки в період компенсованого перебігу захворювання, коли фармакотерапевтичне втручання потенційно може запобігти прогресуванню до декомпенсованого цирозу [5-7].

Критичне погіршення ситуації із захворюваністю на ЗП відбулося з початком пандемії COVID-19, коли стало відомо, що, по-перше, пацієнти із ЗП мають більш високі ризики смерті (так, наприклад смертність склала 32 % у пацієнтів з цирозом порівняно з 8 % у пацієнтів без нього ($p < 0,001$) (Wong Y.J., 2021) [8]); по-друге, вірус SARS-CoV-2, як виявилось, індукує розвиток патології гепатоцитів, причому більш ніж у 60% це тимчасові відхилення біохімічних показників печінки (збільшення активності АлАТ, АсАТ, прямого білірубину, які у 15% переходять у стійкі порушення з розвитком ЗП (Ding Z.Y., 2021; Kim D., 2021) [9, 10].

У зв'язку з вищенаведеним оптимізація терапії ЗП на основі аналізу існуючих засобів, зниження швидкості її прогресування, можливості уникнути поліпрагмазії через застосування лікарських препаратів є актуальним питанням медико-фармацевтичної галузі.

Мета роботи – провести аналіз фармацевтичного ринку України щодо лікарських препаратів для лікування захворювань печінки з виявленням їхніх переваг та недоліків.

Матеріали та методи. У роботі для досягнення поставленої мети використовували сучасні методи, рекомендовані для теоретичних досліджень, а саме метод аналізу та синтезу наукової інформації. Аналіз – метод наукового дослідження шляхом розкладання предмета на складники, тоді як синтез – це поєднання отриманих під час аналізу частин у ціле.

Опрацьовано Державний реєстр лікарських засобів України [11] та проаналізовано всі лікарські засоби групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати».

Результати. Лікування пацієнтів із захворюваннями печінки повинно бути комплексним і зачіпати всі ланки патогенезу. Вибираючи стратегію фармакотерапії захворювань печінки, потрібно врахувати всі чинники патогенезу та рекомендувати ефективне лікування.

Аналіз ринку лікарських засобів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати», за даними Державного реєстру лікарських засобів, показав, що сьогодні в Україні зареєстровано 63 найменування лікарських препаратів вітчизняного та закордонного виробництва [11].

Слід відзначити, що, як показано на рис. 1, 60%, це лікарські засоби закордонного виробництва, тож можна зробити висновок, що вітчизняне фармацевтичне виробництво потребує інтенсифікації імпортозаміщення у цьому напрямі.

Також проведений аналіз дозволив встановити надзвичайно низький відсоток оригінальних препаратів. На жаль, більшість лікарських засобів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» – це генеричні ліки, що у процентному співвідношенні представлено на рис. 2.

Зареєстровані лікарські препарати групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» можна поділити на 5 основних груп: есенціальні фосфоліпіді; амінокислоти; синтетичні ЛПП; засоби на

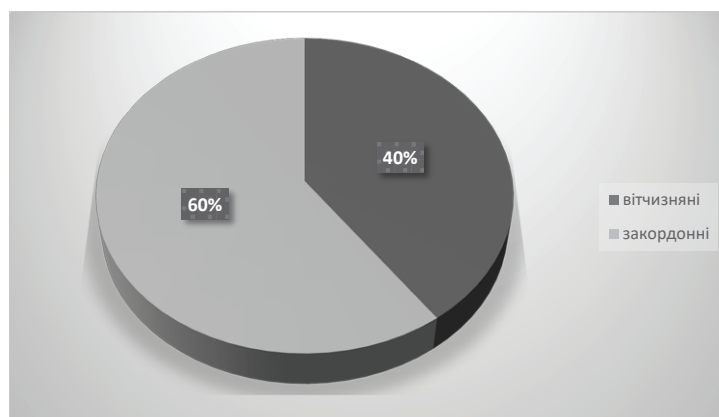


Рис. 1. Співвідношення виробників групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати»

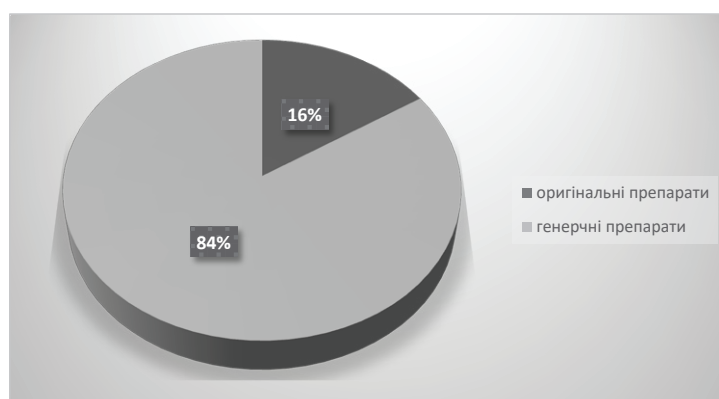


Рис. 2. Співвідношення оригінальних та генеричних препаратів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати»

основі рослинної сировини (розторопша (*Silybum marianum*), артишок (*Cynara L.*) та інші (гомеопатичні, ЛЗ на основі тваринної сировини).

Зареєстровані лікарські засоби групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» мають низку проти-показань, побічну дію, що представлено в табл. 1.

Зазвичай вибір / рекомендація лікарського препарату для терапії ЗП ґрунтується переважно на показниках ефективності та особливостях фармакокінетики, при цьому побічна дія та протипоказання залишаються поза увагою.

Також важливим аспектом є особливості фармакокінетики гепатопротекторів. Лікарські засоби із зазначеної групи мають системний вплив на організм і не мають таргетного впливу на гепатоцити. Позитивна дія на печінку відбувається через те, що завдяки високим показникам біодоступності дані лікарські засоби постійно потрапляють у печінку із кровообігом.

Так, наприклад, варто брати до уваги, що лікарю, який вибирає есенціальні фосфоліпіди,

часто не вдається досягти стабілізації печінкового пошкодження, лише зміцнюючи мембрани гепатоциту шляхом введення фосфоліпідів; у ряді випадків фосфоліпіди можуть індукувати розвиток холестазу.

Деякі дослідники вказують, що есенціальні фосфоліпіди у разі перорального прищому мають вкрай низьку біодоступність через те, що фосфоліпіди у складі хіломікронів надходять не в печінку, а у лімфатичну систему, якою транспортуються в жирову тканину організму, де накопичуються і метаболізуються, і у разі парентерального введення есенціальні фосфоліпіди поширюються по кровоносному руслу, можуть накопичуватися в інших органах та системах, не досягаючи тканини печінки [12,13].

Препарати рослинного походження насамперед містять у своєму складі екстракт флавоноїдів розторопші плямистої, іноді це порошок плодів розторопши, а не стандартизований екстракт. Використовуючи ці препарати, треба бути обережним хворим на холестаза, оскільки є відомості,

Таблиця 1

Аналіз фармакологічного профілю лікарських препаратів для терапії захворювань печінки

МНН / ліо́ча речовина / торгова назва	Показання	Протипоказання, побічна дія
1	2	3
Есенціальні фосфоліпіди Фосфатидилхолін із соєвих бобів: Есслівер форте, Ессенціале Н, Ессенціале форте Н, Лесфаль	Неалкогольний стеатогепатит, алкогольний стеатогепатит, гострі та хронічні гепатити різної етіології, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування, токсикоз у вагітних, псоріаз, радіаційний синдром.	Підвищена чутливість до компонентів препарату. У разі застосування високих доз препарату можливі порушення з боку шлунково-кишкового тракту – діарея. В окремих випадках можуть виникнути реакції гіперчутливості, висипання, свербіж.
Лецитин, Ліолів-Біолік, Ліволіні форте	Жирова дегенерація печінки (включаючи ураження печінки при цукровому діабеті), гострі та хронічні гепатити, цироз печінки, перед- та післяопераційне лікування хворого у разі хірургічного втручання на печінці та жовчовивідних шляхах, токсичні ураження печінки, токсикоз вагітності.	Підвищена чутливість до компонентів препарату, сої, арахісу або арахісової олії. Алергічні захворювання. Внутрішньопечінковий холестаз. Виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки у стадії загострення. Уніполлярна та клінічна депресія. Побічних ефекти: диспепсичні розлади, нудота, блювання, діарея, запор, печія, дискомфорт та біль в епігастрії, зниження апетиту, висипання на шкірі, кропив'янка, свербіж. Можливі реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, анафілаксію.
Амінокислоти L-орнітину-L-аспартагу, Гела-Мерц, Гелатокс, Ларнамін, Гелтор-Фармекс	Лікування супутніх захворювань та ускладнень, спричинених порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад, у разі цирозу печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії.	Гіперчутливість до L-орнітину-L-аспартагу. Побічні ефекти з боку імунної системи: підвищена чутливість, анафілактичні реакції; з боку травного тракту: блювання, нудота, біль у шлунку, метеоризм, діарея; біль у суглобах. Можливі алергічні реакції.
Аргініну глутамат, Аргінін-Дарниця, Аргітек, Глутаргін, Глутаргін-Алкоклін	У складі комплексної терапії гострих та хронічних гепатитів різної етіології, отруєння гепатотропними отрутами (отрутою білої поганки, хімічними речовинами та лікарськими засобами), при цирозі печінки, ураженні печінки при лептоспірозі. Печінкова енцефалопатія із гіпер-амоніємією. Гостра алкогольна інтоксикація легкого та середнього ступеня тяжкості.	Відносними протипоказаннями є гарячкові стани, підвищена збудливість, тяжкі порушення фільтраційної (азотовидільної) функції нирок. Побічні ефекти: відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишківнику, нудота безпосередньо після прийому препарату, можливі – виражена слабкість, задишка, біль, озноб, порушення ритму серця у вигляді миготливої аритмії, гіпотензії, набряк Квінке. У поодиноких випадках – алергічні реакції (кропив'янка, гіперемія, свербіж).
Синтетичні сполуки Антраль, Ліолів-Біолік	Гострі та хронічні гепатити різного генезу; жирова дистрофія та цироз печінки; запальні захворювання жовчного міхура, підшлункової залози; профілактика захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології.	Можливі слабкість, запаморочення, диспептичні явища, нудота, біль у животі, діарея, що проходять після відміни препарату. Алергічні реакції, у тому числі шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння та свербіж шкіри.

Продовження таблиці 1

Тіотріазолін, Далмаксін	Захворювання печінки, зокрема хронічний персистуючий гепатит, хронічний активний гепатит, цироз печінки, вірусний та токсичний гепатит (у складі комплексної терапії).	Підвищена чутливість до компонентів препарату. Ниркова недостатність. Алергічні реакції: свербіж, гіперемія шкіри, лихоманка, висипання (уртикарні, пашульозні, дрібноточкові, плямисті), кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок; з боку органів дихання: задишка, ядуха; з боку центральної нервової системи: запаморочення, загальна слабкість, шум у вухах; з боку травного тракту: нудота, блювання, сухість у роті, здуття живота; з боку серцево-судинної системи: АГ, біль у серці, порушення синусового ритму, тахікардія.
Рослинні лікарські засоби Силімарин: Триосил, Дарсил, Карсил, Карсил форте, Силібор 35, Силібор Макс, Силібор форте, Легалон 140, Легалон 70	Токсичні ураження печінки: для підтримуючої терапії у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями печінки та цирозом печінки.	Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Гострі отруєння різної етіології. Побічні ефекти: з боку травної системи: діарея внаслідок посилення функції печінки та жовчного міхура, нудота, диспепсія, блювання, зниження апетиту, метеоризм, печія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, анафілактичний шок. З боку органу слуху та лабіринту: посилення існуючих вестибулярних порушень. З боку дихальної системи: задишка. З боку сечовидільної системи: посилення діурезу. З боку шкіри та шкірних придатків: посилення алопеції.
Артишок: Хофітол, Артишок-Астрафарм, Артишок-Здоров'я	Для покращення жовчогінної та діуретичної функції, коли є захворювання печінки, жовчовивідних шляхів та нирок, такі як: хронічний гепатит, цироз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, дискінезія жовчних шляхів за гіпокінетичним типом.	Підвищена чутливість до компонентів препарату, зокрема до метилпарагідроксibenзоату або етилпарагідрокси-бензоату, до рослин родини <i>Astraceae</i> (складноцвітних); непрохідність жовчних шляхів, холангіт, нагноєння (емпієма) жовчного міхура, жовчнокам'яна хвороба чи інші захворювання жовчних шляхів, гострі захворювання печінки, тяжка печінкова недостатність; непрохідність сечовивідних шляхів, гострі захворювання нирок.

що під впливом препаратів розторопші плямистої холестаза може посилюватися [14].

Ефективність у лікуванні вірусних гепатитів препаратів, що містять розторопшу, також не підтверджено. У зв'язку з цим застосування препаратів цієї групи для лікування цієї патології може бути доцільним лише у разі поєднання вірусного ураження печінки з алкогольним або токсичним [15].

Силімарин, до речі, це не окрема сполука, а суміш алкалоїдів розторопші плямистої, основною діючою речовиною є силібінін. Іншими компонентами силімарину є силідіанін, силікрістин, ізосилібінін, ізосилікрістин і таксифолін. Механізм дії препарату пов'язаний насамперед із пригніченням ПОЛ, що і запобігає пошкодженню клітинних мембран [16].

Недоліками також належить вважати низьку біодоступність основної діючої речовини – силібініну – у разі перорального застосування; також варто дотримуватися обережності у використанні хворим на холестаза, оскільки є відомості, що під впливом препаратів розторопші холестаза може посилюватися; ефективність у лікуванні вірусного гепатиту С проявляється лише за внутрішньовенного введення; поодинокі рандомізовані контрольовані дослідження [17].

Деякі науковці вважають, що у лікарських засобах на основі рослинної сировини, таких як розторопша або артишок, основною фармакологічною дією є жовчогінна, що значно обмежує можливості їх використання у пацієнтів із ЗП, яким не показано стимулювати секрецію та виділення жовчі [18, 19].

Ще одна група, на яку слід звернути увагу, це амінокислоти або їхні похідні, до яких відносять адеметіонін, аргініна глутамат та ін. Рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що підтверджують ефективність адеметіоніну у лікуванні захворювань печінки, дотепер не проведено. У США S-аденозилметіонін продається як харчова добавка під торговою маркою SAM-e. Також продається під іншими торговими марками (Gumbaral, Samyr, Adomet, Heptral та Admethionine).

Серед недоліків засобів на основі амінокислот порібно зазначити:

- поодинокі рандомізовані дослідження (ступінь доказів С) – більшість клінічних досліджень стосуються алкогольного ураження печінки;

- у разі перорального прийому має низьку біодоступність, тому максимальної вираженості гепатопротекторний ефект досягає лише в тому випадку, якщо препарат вводиться парентерально;

- хімічна нестабільність (малий термін зберігання та поступовий розпад діючої речовини);

- низька біодоступність у разі перорального застосування; також у зв'язку з недостатньою кількістю клінічних спостережень препарат варто з обережністю застосовувати у педіатричній практиці;

Також є повідомлення про розвиток потенційно летального серотонінового синдрому у разі взаємодії S-аденозилметіоніну з іншими препаратами (кломіпрамін, трициклічні антидепресанти) [20].

Що стосується групи синтетичних сполук із гепатопротекторною дією, до них відносять Антраль.

Відомо, що за своїм хімічним складом Антраль є комплексною сполукою алюмінію [21] з N-(2,3-диметил)-фенілантраніловою (мефенаміною) кислотою, і як лікарський препарат його зареєстровано виключно в Україні.

Алюміній у разі тривалого застосування накопичується у м'язах, минає гематоенцефалічний бар'єр та здатен індукувати ряд аутоімунних та неврологічних захворювань. Підвищений вміст алюмінію було виявлено в мозку людей з хворобою Альцгеймера. Залишається незрозумілим, чи є це причиною або наслідком захворювання. Існують суперечливі дані щодо канцерогенності алюмінію [22].

Резюмуючи, можна зазначити, що кожен із зареєстрованих лікарських засобів групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати» має певні особливості та недоліки, що потребує особливої уваги до пацієнта та обізнаності у цьому питанні від фармацевта, який самостійно вибирає та рекомендує безрецептурний гепатопротектор та надає адекватну фармацевтичну опіку.

Висновки. Лікарські засоби групи А05В «Препарати, що застосовуються у разі захворювань печінки, ліпотропні препарати», що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, мають значні особливості у застосуванні (фармакокінетика, фармакодинаміка, побічні дії, протипоказання).

Лікарські засоби із зазначеної групи мають системний вплив на організм і не мають цільового впливу на гепатоцити. Позитивна дія на печінку відбувається через те, що завдяки високим показникам біодоступності дані лікарські засоби постійно потрапляють у печінку із кровообігом.

Група препаратів, що призначена для лікування захворювань печінки, за умовами відпуску є безрецептурними, що вимагає значної обізнаності фармацевта з цього питання та надання грамотного фармацевтичного супроводу лікарському засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. P. Caraceni, V. Vargas, E. Solà. Liverhope Consortium. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021. Vol. 74(3). P. 1660-1673.
2. Murag S. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Murag, A. Ahmed, D. Kim. *Gut Liver*. 2021. Vol. 15(2). P. 206-216.
3. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A. M. Allen, T. M. Therneau, J. J. Larson et al. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 1726-1736.
4. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening / R. Lomonaco, E. Godinez Leiva, F. Bril et al. *Diabetes Care*. 2021. Vol. 44(2). P. 399-406.
5. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z. M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila et al. *Hepatology*. 2019. Vol. 71. P. 793-801.
6. American Diabetes Association; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. 1 January 2020; Vol. 43 (Supplement_1). S. 37–S47. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>
7. Budd J.? Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know ? *Am. J. Med*. 2020. Vol. 133. P. 536–543.
8. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study / Y. J. Wong, M. H. Zheng, E. Barnes, A. S. Barritt 4th, G. J. Webb/ *Hepatology*. 2021. Vol. 74(3). P. 567-577.
9. Tongji multidisciplinary team for treating COVID-19 (TTTC). Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19 / Z. Y. Ding, G. X. Li, L. Chen et al. *Hepatology*. 2021. Vol. 74(6). P. 1295-1302.
10. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study / D. Kim, N. Adeniji, N. Latt et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 19(7). P. 1469-1479.
11. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://driz.com.ua>
12. Dajani A.I., Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Affiliations expand*. 2020. Vol. 8(21). P. 5235–5249.
13. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies / V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya, E. N. Shirokova et al. *Affiliations expand*. 2021. Vol. 8(3). P. 369–382.
14. Federico A., Dallio M., Loguercio C. Silymarin/Silybin and chronic liver disease: a marriage of many years. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 22(2). P. 191. DOI: 10.3390/molecules22020191.
15. Milk thistle (Silybum marianum): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases / L. Abenavoli, A. A. Izzo, N. Milić, C. Cicala, A. Santini, R. Capasso. *Affiliations expand*. 2018. Vol. 32(11). P. 2202–2213.
16. Highly bioavailable silibinin nanoparticles inhibit HCV infection / C. Liu, C. Lin, W. Hsu et al. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 66(10). P. 1853–1861.
17. Silibinin Improves TNF- α and M30 Expression and Histological Parameters in Rat Kidneys After Hepatic Ischemia/Reperfusion / G. Kyriakopoulos, A. K. Tsaroucha, G. Valsami et al. *Affiliations expand*. 2018. Vol. 31(3). P. 201–209.
18. Silychristin derivatives conjugated with coniferylalcohols from silymarin and their pancreatic α -amylase inhibitory activity / E. Kato, N. Kushibiki, H. Satoh, J. Kawabata. *Nat Prod Res*. 2020. Vol. 34(6). P. 759–765.
19. Tsikas D., Hanff E., Bollenbach A. S-Adenosyl-L-methionine towards hepatitis C virus expression: Need to consider S-Adenosyl-L-methionine's chemistry, physiology and pharmacokinetics. *Affiliations expand*. 2017. Vol. 23(40). P. 7343–7346.
20. Інструкція з медичного застосування лікарського препарату «Антраль». URL: https://compendium.com.ua/info/146719/antral_-sup-sup/
21. The Health Effects of Aluminum Exposure / K. Klotz, W. Weistenhöfer, F. Neff, A. Hartwig, C. van Thriel, H. Drexler. *Dtsch Arztebl Int*. 2017. Vol. 114(39). P. 653-659.
22. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts / C. C. Willhite, N. A. Karyakina, R. A. Yokel et al. *Crit Rev Toxicol*. 2014. Vol. 4. P. 1-80. DOI: 10.3109/10408444.2014.934439.

REFERENCES

1. Liverhope Consortium. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. P. Caraceni, V. Vargas, E. Solà // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74(3). – P. 1660-1673.
2. Murag, S. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Murag, A. Ahmed, D. Kim // *Gut Liver*. – 2021. – Vol. 15(2). – P. 206-216.
3. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A. M. Allen, T. M. Therneau, J. J. Larson et al. // *Hepatology*. – 2018. Vol. 67. – P. 1726-1736.
4. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: the need for systematic screening / R. Lomonaco, E. Godinez Leiva, F. Bril et al. // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44(2). – P. 399-406.
5. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / Z. M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila et al. // *J. Hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – P. 793-801.
6. American Diabetes Association; 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care* 1 January 2020; 43 (Supplement_1): S37–S47. <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>

7. Budd, J. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know ? / J. Budd, K. Cusi // *Am. J. Med.* – 2020. Vol. 133. – P. 536–543.
8. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study / Y. J. Wong, M. H. Zheng, E. Barnes, A. S. Barritt 4th, G. J. Webb // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 74(3). – P. 567-577.
9. Tongji multidisciplinary team for treating COVID-19 (TTTC). Association of liver abnormalities with in-hospital mortality in patients with COVID-19 / Z. Y. Ding, G. X. Li, L. Chen et al. // *J Hepatol.* – 2021. – Vol. 74(6). – P. 1295-1302.
10. Predictors of Outcomes of COVID-19 in Patients With Chronic Liver Disease: US Multi-center Study / D. Kim, N. Adeniji, N. Latt et al. // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2021. Vol. 19(7). – P. 1469-1479.
11. Dergavhui reestr likarskix zasobiv Ukrainu <http://driz.com.ua>
12. Dajani, A. I. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis / A. I. Dajani, B. Popovic // *Affiliations expand.* – 2020. – Vol. 8(21). – P. 5235–5249.
13. Correlation of objective endpoints and subjective patient-reported outcomes in NAFLD treatment with essential phospholipids: real-world data based on pooled analysis of observational studies / V. T. Ivashkin, M. V. Maevskaya, E. N. Shirokova et al. // *Affiliations expand.* – 2021. – Vol. 8(3). – P. 369–382.
14. Federico, A. Silymarin/Silybin and chronic liver disease: a marriage of many years / A. Federico, M. Dallio, C. Loguercio // *Affiliations expand.* – 2017. – Vol. 22(2). – P. 191. doi: 10.3390/molecules22020191.
15. Milk thistle (*Silybum marianum*): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases / L. Abenavoli, A. A. Izzo, N. Milić, C. Cicala, A. Santini, R. Capasso // *Affiliations expand.* – 2018. – Vol. 32(11). – P. 2202–2213.
16. Highly bioavailable silibinin nanoparticles inhibit HCV infection / C. Liu, C. Lin, W. Hsu, et al. // *Affiliations expand.* – 2017. – Vol. 66(10). – P. 1853–1861.
17. Silibinin Improves TNF- α and M30 Expression and Histological Parameters in Rat Kidneys After Hepatic Ischemia/Reperfusion / G. Kyriakopoulos, A. K. Tsaroucha, G. Valsami, et al. // *Affiliations expand.* – 2018. – Vol. 31(3). – P. 201–209.
18. Silychristin derivatives conjugated with coniferylalcohols from silymarin and their pancreatic α -amylase inhibitory activity / E. Kato, N. Kushibiki, H. Satoh, J. Kawabata // *Nat Prod Res.* – 2020. – Vol. 34(6). – P. 759–765.
19. Tsikas, D. S-Adenosyl-L-methionine towards hepatitis C virus expression: Need to consider S-Adenosyl-L-methionine's chemistry, physiology and pharmacokinetics / D. Tsikas, E. Hanff, A. Bollenbach // *Affiliations expand.* – 2017. – Vol. 23(40). – P. 7343–7346.
20. Instrukcia z meduchnoho zastosuvannia likarskogo preparatu Antral : https://compendium.com.ua/info/146719/antral_-sup-sup-/
21. The Health Effects of Aluminum Exposure / K. Klotz, W. Weistenhöfer, F. Neff, A. Hartwig, C. van Thriel, H. Drexler // *Dtsch Arztebl Int.* – 2017. – Vol. 114(39). – P. 653-659.
22. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts / C. C. Willhite, N. A. Karyakina, R. A. Yokel, et al. // *Crit Rev Toxicol.* – 2014. – Vol. 4. – P. 1-80. doi: 10.3109/10408444.2014.934439.