

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ АНТИПИРИНОВОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА МЕТАДОКСИН

Сильвестрова С. Ю., Федотова Т. Ф., Дроздов В. Н., Петраков А. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Сильвестрова Светлана Юрьевна
 111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86
 E-mail: yupisarev@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние препарата метадоксин на лекарственно-метаболизующую функцию печени у больных с поражениями печени алкогольной этиологии (АБП).

Материал и методы. Обследованы 36 больных АБП, из которых у 16 пациентов был диагностирован гепатит, а у 20 — цирроз печени. Всем больным проводилось биохимическое исследование крови и изучение лекарственно-метаболизующей функции печени по данным фармакокинетики антипирина в слюне до и после лечения препаратом метадоксин. Метадоксин назначался в дозе 500 мг 1 раз в сутки в течение 28 дней. Концентрации антипирина в пробах слюны определялись методом ВЭЖХ.

Результаты. Показано, что из 36 обследованных больных у 28 пациентов с АБП (группа 2) имело место достоверное снижение активности микросомальных ферментов печени по данным пробы с антипирином ($T_{1/2} = 28,7 \pm 3,4$, $CL = 17,9 \pm 5,2$; $p < 0,01$ vs норма), тогда как у 8-ми больных (группа 1) отмечалось, характерное для алкоголя индукционное влияние его на активность монооксигеназ печени ($T_{1/2} = 7,8 \pm 1,5$, $CL = 39,1 \pm 6,8$; $p < 0,05$ vs норма). В результате 28-дневной терапии препаратом метадоксин происходит нормализация ф/к параметров АП в группе 1 ($12,6 \pm 1,8$; $p < 0,05$; NS vs норма) и значительное улучшение их у больных группы 2 ($17,9 \pm 5,2$, $p < 0,05$). Биохимические маркеры АБП (АСТ/АЛТ, ГГТП, ЩФ) также продемонстрировали положительную динамику у больных обеих групп исследования. Корреляционный анализ изменений CL и ГГТП (r_1), а также изменений АСТ/АЛТ и $T_{1/2}$ (r_2) показал достаточно высокую степень корреляций этих параметров ($r_1 = 0,58$, $r_2 = 0,65$).
Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о выраженном улучшении лекарственно-метаболизующей функции печени по данным пробы с антипирином у больных АБП после лечения препаратом метадоксин.

SUMMARY

Aim: To study the effect of the drug metadoxin on drug-metabolizing liver function in patients with liver lesions alcoholic etiology (ALD).

Materials and methods: 36 patients with ALD, of which 16 patients were diagnosed with hepatitis, while 20 — with the liver cirrhosis.

All the patients underwent biochemical blood analysis and the study of drug-metabolizing liver function according to the pharmacokinetics of antipyrine in saliva before and after treatment with metadoxin. Metadoxin was administered at a dose of 500 mg once a day for 28 days. Concentrations of antipyrine in saliva samples were determined by HPLC.

Results. It was shown that of 36 patients examined in the 28-patients with ALD (group 2) there was a significant decrease in activity of liver enzymes according to the test with antipyrine ($T_{1/2} = 28.7 \pm 3.4$, $CL = 17.9 \pm 5.2$; $p < 0.01$ vs normal), whereas in 8 patients (group 1) was noted the typical for alcohol inductive influence on the activity of liver monooxygenases ($T_{1/2} = 7.8 \pm 1.5$, $CL = 39.1 \pm 6.8$; $p < 0.05$ vs normal). As a result of the 28-day therapy with metadoxin was a normalization of the pharmacokinetic parameters of AP in Gr. 1 (12.6 ± 1.8 ; $p < 0.05$; NS vs normal) and a significant improvement of it in patients of Gr. 2 (17.9 ± 5.2 , vs N, $p < 0.05$). Biochemical markers of ALD (AST/ALT, GGT, ALP) also demonstrated a positive dynamics in patients of both study groups. Correlation analysis of changes in CL and GGT (r_1) and changes in AST/ALT and $T_{1/2}$ (r_2) showed a fairly high degree of correlation between these parameters ($r_1 = 0.58$, $r_2 = 0.65$).

Conclusion. The results showed marked improvement of drug-metabolizing liver function according to the test with antipyrine in patients with ALD after treatment with metadoxin.

Проба с антипирином относится к количественным методам исследования функции печени, которая позволяет оценить как состояние и характер печеночного метаболизма, так и эффективность проводимого лечения. Предложенный E. S. Vessel еще в 1970-х годах [1], он очень широко используется и в настоящее время не только для оценки степени и характера изменения активности монооксигеназных ферментов печени, обеспечивающих детоксицирующую функцию этого органа, но и при изучении процессов кишечной проницаемости [2–5].

Этот метод основан на изменении скорости метаболизма тестового вещества, которым является антипирин, при различных отклонениях в функциональном состоянии печени.

Первые попытки анализа действия алкоголя на организм человека относятся еще к началу XX века, а уже к концу этого столетия было неоднократно доказано, что «поражение печени как тень сопровождает алкоголизм, будучи теснейшим образом связан с величиной среднесуточной дозы и продолжительностью употребления спиртного» [6].

В настоящее время особое внимание уделяется воздействию этилового спирта на различные звенья ферментной и медиаторной систем. Среди системных поражений, которые вызывает алкоголь в организме человека, наряду с нарушениями в нейромедиаторной системе, определяемыми изменениями в содержании ацетилхолина и катехоламинов, необходимо выделить расстройство углеводного, липидного и белкового метаболизма, которые, как известно, определяются функциональным состоянием печени и в немалой степени ее метаболизирующей, детоксицирующей функции.

Процесс выведения этанола из организма осуществляется путем ряда метаболических превращений, которые достаточно хорошо изучены и протекают в основном в печени с участием нескольких ферментных систем. Характерной особенностью метаболизма этилового алкоголя является то, что при концентрациях этанола в крови ниже 22 ммоль/л основной путь его метаболизма — это окисление этилового спирта в ацетальдегид под влиянием цитозольного фермента гепатоцитов алкогольдегидрогеназы (АДГ) с дальнейшим превращением альдегида в уксусную кислоту под действием митохондриальной альдегиддегидрогеназы [7].

Однако при повышении содержания алкоголя в организме к процессу метаболизма этанола подключаются еще две ферментных системы гладкого эндоплазматического ретикула гепатоцита: каталаза, которая активнее АДГ в 4–5 раз и окисляет не более 10% этанола, и система монооксигеназ цитохрома P450. Последняя ферментная система, получившая название микросомальная этанолюкляющая система (МЭОС) и являющаяся как бы резервной системой, начинает «работать» при концентрациях этанола выше 22 ммоль/л и превращает в ацетальдегид около 20% алкоголя [7; 8]. При этом у здоровых лиц она почти не участвует в обмене

алкоголя, тогда как у больных алкоголизмом ее роль становится преобладающей. Характерным свойством МЭОС является способность к индукции монооксигеназных ферментов системы цитохром P450 и особенно его изоформы СYP 2E1 при длительном введении алкоголя [7]. Необходимо отметить также, что и два других перивенулярных изофермента СYP 450, а именно СYP1A2 and СYP3A4, активность которых обеспечивает метаболизм антипирина, участвуют и в метаболизме этанола и, следовательно, могут быть индуцированы этанолом. Такое усиление активности МЭОС приводит к повышенному образованию токсичного для печени ацетальдегида. Другими следствиями индукции МЭОС являются повышение у больных толерантности к алкоголю и усилению метаболизма некоторых лекарственных препаратов, что может происходить в периоды воздержания от употребления спиртных напитков, когда эта система «не занята» метаболизмом алкоголя. Напротив, во время запоев, когда все ресурсы МЭОС отвлечены на метаболизм алкоголя, можно ожидать значительной пролонгации выведения лекарственных средств.

Кроме того, этанол способствует образованию свободнорадикальной формы кислорода, приводящей к существенному усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), вызывающих значительные нарушения структуры и функции мембран клетки, что неизбежно вызывает снижение активности мембранных ферментов, к которым относятся и монооксигеназы системы цитохром P450 [9; 10].

Состояние микросомального окисления у больных с алкогольными поражениями печени, которое будет определяться совокупностью всех описанных выше процессов воздействия алкоголя на печень, явилось предметом многих публикаций. Как уже упоминалось выше, антипирин, который метаболизируется с участием нескольких изоформ цитохрома P450, часто используется исследователями для оценки состояния детоксицирующей функции печени. Так, по данным M. W. E. Teunissen и соавт., 1984; В. М. Чиркунова и соавт., 1989; G. Wensing и соавт., 1993; L. A. Bauer и соавт., 1994 [11–14], у больных алкогольными циррозами печени имеет место снижение клиренса антипирина и пролонгирование периода полувыведения его по сравнению со здоровыми лицами за счет уменьшения продукции трех основных метаболитов. При этом в большей степени нарушается процесс образования нор-антипирина. Иными словами, у больных алкогольными циррозами печени среди трех основных направлений метаболизма в большей степени страдает процесс деметилирования, чем дегидроксилирования и гидроксиглирования боковой цепи молекулы антипирина.

Факт индукционного влияния этанола на окислительный метаболизм в печени у больных хроническим алкоголизмом был продемонстрирован в работе испанских исследователей J. Soto Alvarez, M. J. Alsar Ortiz, 1993 [15]. По данным этих авторов, в период абстиненции наблюдается существенное, статистически достоверное укорочение периода полувыведения и увеличение клиренса антипирина из слюны больных АБП.

Фармакологическая коррекция алкогольной болезни осуществляется в двух основных направлениях: первое — использование средств, действующих на медиаторные системы головного мозга; второе — применение препаратов, ускоряющих метаболизм и выведение этанола и продуктов его биотрансформации, а также гепатопротекторов, витаминов В, С, К [16–19]. Для снятия алкогольной интоксикации используют гептрал, метадоксин, гемодез и другие лекарственные средства [16; 19; 20–22].

Представителем группы лекарственных препаратов, способных потенцировать метаболизм и выведение этанола и его метаболитов из организма, является метадоксин (рис. 1), который широко используется в терапии алкогольного абстинентного синдрома и рекомендуется некоторыми авторами как средство лечения острой алкогольной интоксикации [20–22].

По химическому строению метадоксин представляет собой ионную пару естественных продуктов, входящих в обычный рацион питания и участвующих в нормальных обменных реакциях организма. По своим фармакологическим характеристикам метадоксин является гепатопротективным средством, ускоряющим выведение этанола и ацетальдегида из организма, активируя ферменты, участвующие в метаболизме этанола; препарат предупреждает первичную структурную дегенерацию гепатоцитов путем восстановления соотношения насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме [21; 22].

Цель данного исследования состояла в оценке степени влияния препарата метадоксин на лекарственно-метаболизирующую функцию печени у больных ее алкогольными поражениями при помощи пробы с антипирином.

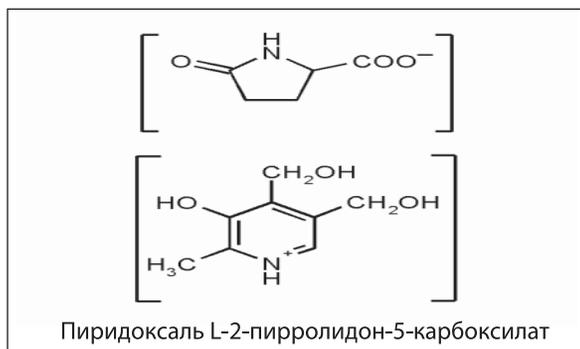


Рис. 1. Структурная формула метадоксина

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 36 больных алкогольными поражениями печени, находившихся на стационарном лечении в ЦНИИ гастроэнтерологии. Группу обследованных больных составили 16 пациентов (10 мужчин и 6 женщин) с хроническим алкогольным гепатитом и 20 больных (14 мужчин и 6 женщин) циррозом печени алкогольной этиологии. Возраст пациентов колебался от 32 лет до 61 года (средний возраст $46,5 \pm 1,3$ года). Препарат метадоксин назначался в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 28 дней. Всем больным проводилось биохимическое исследование крови и изучалась фармакокинетика антипирина до и после лечения метадоксином. Исследование фармакокинетики антипирина проводили по данным его содержания в слюне больного после приема натошак в дозе 10 мг/кг. Пробы слюны собирали через 3, 12 и 24 часа от начала приема антипирина, в которых определяли концентрацию препарата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. На основании полученных данных рассчитывали период полувыведения ($T_{1/2}$), клиренс (CL) и очевидный объем распределения (AVd) антипирина.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано, что у больных с алкогольными поражениями печени имело место выраженное нарушение детоксицирующей функции по данным пробы с антипирином (АП), при этом величина нарушений коррелировала со степенью поражения печени. В табл. 1 представлены показатели фармакокинетики АП обследованных больных с поражениями печени алкогольной этиологии.

Как видно из данных таблицы, в которой представлены средние величины фармакокинетических параметров антипирина, характер нарушений метаболизирующей функции печени в обеих группах исследования свидетельствовал об ингибировании активности микросомальных ферментов гепатоцита, что выразилось в пролонгировании периода полувыведения и снижении клиренса антипирина по сравнению с нормальными показателями. Однако необходимо заметить, что у 8 из 36 обследованных больных отмечалась выраженная индукция микросомальных ферментов печени, которая, как отмечалось выше, характерна при длительном действии этанола на ферменты системы МЭОС, что привело к укорочению $T_{1/2}$ и повышению клиренса тестового вещества. Это обстоятельство позволило нам при изучении влияния препарата метадоксин на детоксицирующую функцию печени разделить обследованных пациентов на две группы по характеру нарушений метаболизма. В группу 1 были объединены больные с индукционным влиянием алкоголя на детоксицирующую функцию печени

по данным пробы с антипирином, в группу 2 — пациенты, у которых на момент начала терапии метадоксином активность монооксигеназ смешанного типа гладкого эндоплазматического ретикулама гепатоцитов была в значительной степени подавлена (табл. 2). В результате проведенного 28-дневного курса лечения препаратом метадоксин отмечалась нормализация $T_{1/2}$ и клиренса антипирина в группе 1 и достоверное улучшение этих показателей в группе 2.

Известно, что у больных с заболеваниями печени наблюдается уменьшение очевидного объема распределения (AVd) лекарственных препаратов. Такое изменение AVd происходит вследствие снижения клиренса и увеличения биодоступности

лекарств [23]. Однако некоторые авторы отмечают, что AVd антипирина у больных алкогольными поражениями печени не отличался от нормальных показателей [24]. Мы проанализировали это положение и оценили, как характер нарушений процессов распределения антипирина у больных АБП, так и влияние препарата метадоксин на величину AVd. В результате проведенной фармакотерапии отмечалось достоверное увеличение очевидного объема распределения антипирина у больных АБП, что является еще одним отражением улучшения состояния метаболизирующей функции печени (рис. 2).

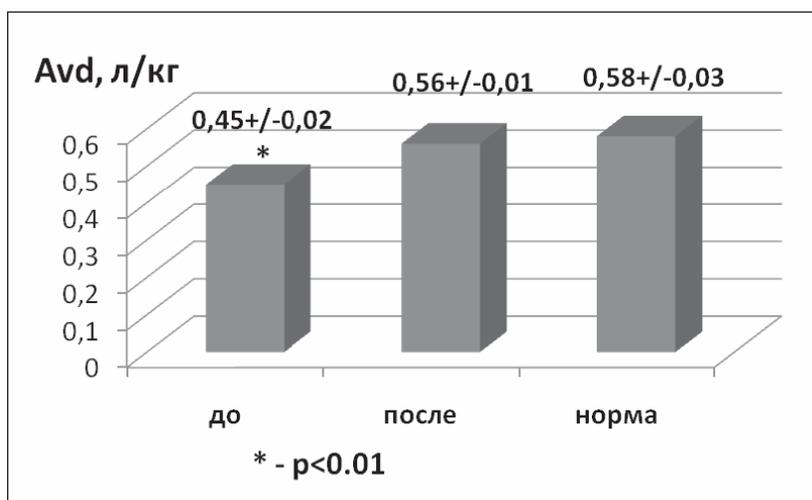


Рис. 2. Изменение средних значений очевидного объема распределения антипирина ($M \pm t$) до и после лечения препаратом метадоксин у больных алкогольными поражениями печени

Таблица 1

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АНТИПИРИНА У БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ ($M \pm SD$)			
Группа	$T_{1/2}$, час	CL, мл/кг. час	AVd, л/кг
Гепатит ($n = 16$)	$15,3 \pm 2,9^*$	$20,9 \pm 4,3^{**}$	$0,30 \pm 0,09^{**}$
Цирроз ($n = 20$)	$26,7 \pm 3,4^{**}$	$13,4 \pm 5,1^{**}$	$0,25 \pm 0,08^{**}$
Норма	$10,6 \pm 2,6$	$37,4 \pm 7,2$	$0,51 \pm 0,08$

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** — $p < 0,01$ по сравнению с нормой.

Таблица 2

ПОКАЗАТЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ АНТИПИРИНА ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАДОКСИНОМ ($M \pm SD$)				
Группа	$T_{1/2}$, час		CL, мл/кг. час	
	до	после	до	после
Группа 1 ($n = 8$)	$7,8 \pm 1,5^*$	$12,6 \pm 1,8^{**}$	$27,2 \pm 1,9^*$	$34,7 \pm 4,1^{**}$
Группа 2 ($n = 28$)	$28,7 \pm 3,4^*$	$17,6 \pm 2,4^{**}$	$17,9 \pm 5,2^*$	$22,8 \pm 5,2^{**}$
Норма	$10,6 \pm 3,2$		$37,8 \pm 4,3$	

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Таблица 3

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АБП ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ МЕТАДОКСИН ($M \pm m$)					
Показатель	Норма	Группа 1, n = 8		Группа 2, n = 28	
		до	после	до	после
АЛТ	27,4 ± 2,3	37,4 ± 3,3*	36,4 ± 2,1*	71,6 ± 6,7**	46,3 ± 4,9*,&
АСТ	19,8 ± 4,8	129,2 ± 24,**	72,5 ± 9,7**,&	139,2 ± 14,1**	78,3 ± 9,7*,&
АСТ/АЛТ	0,75 ± 0,2	2,94 ± 0,67**	1,44 ± 0,21*,&	2,26 ± 0,41**	1,14 ± 0,14 *,&
ГГТП	31,6 ± 5,2	693,6 ± 94,8**	325,1 ± 63,2**	732,7 ± 68,2**	287,5 ± 45,1**
ЩФ	63,4 ± 7,2	110 ± 8,08**	106,1 ± 6,2	165,4 ± 18,5	108,0 ± 15,1**

Примечание: * — $p < 0,05$ и ** — $p < 0,01$ по сравнению с нормой; & — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения; && — $p < 0,01$.

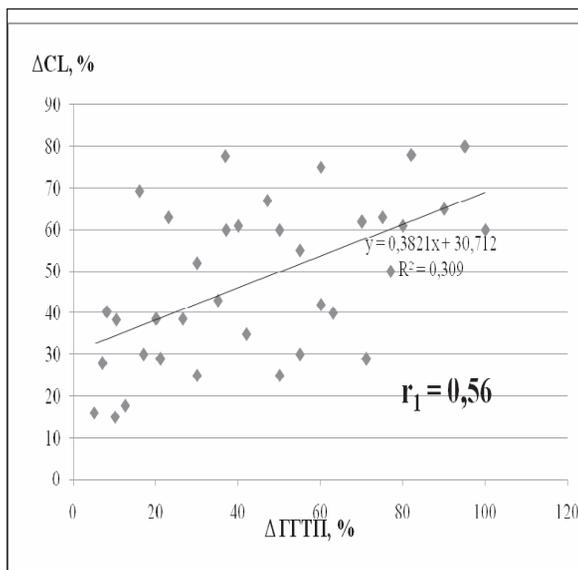


Рис. 3. Корреляционные отношения между величинами изменений клиренса антипирина ($\Delta\% CL$) и ГГТП ($\Delta\% ГГТП$)

Представлялось принципиальным сравнение полученных результатов по влиянию препарата метадоксин на детоксицирующую функцию печени с изменениями биохимических показателей крови до и после проведенного лечения. Существует несколько биохимических лабораторных маркеров алкогольной интоксикации печени, из которых наиболее ранним признаком является повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и зародышевой ее изоформы, отражающей наличие жировой дистрофии печени. При тяжелых алкогольных повреждениях гепатоцита, захватывающих митохондрии, особенно часто при остром алкогольном гепатите, в крови повышается активность митохондриальных ферментов — глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и митохондриальной фракции аспаратами-нотрансферазы (АСТ). При алкогольном поражении в отличие, например, от вирусных заболеваний печени активность АСТ крови повышена в большей степени, чем активность аланинаминотрансферазы

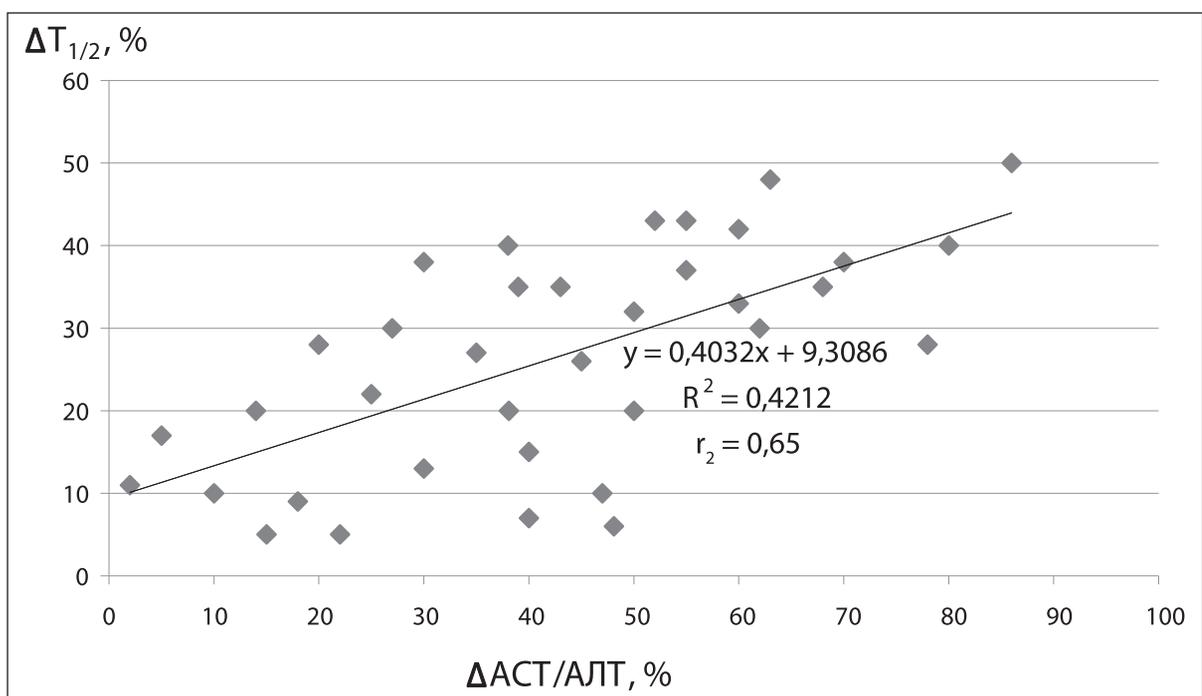


Рис. 4. Корреляционные отношения между изменениями периода полувыведения и отношением АСТ/АЛТ

(АЛТ), то есть коэффициент де Ритиса (отношение АСТ/АЛТ), в норме равно 1,33, у лиц с АБП возрастает до 2 и более [25].

В табл. 3 представлены биохимические показатели крови у больных АБП, получавших метадоксин, до и после лечения этим препаратом в течение 28 дней. Как видно, метадоксин достоверно снижает величину коэффициента де Ритиса и активность фермента ГГТП в обеих группах исследования. Последний показатель, как известно, наиболее ценен для контроля лечения алкоголизма. Однако следует учитывать, что простое прекращение приема алкоголя уже снижает активность этого фермента приблизительно на 50% в течение 10 дней [26]. С другой стороны, в отсутствие какой-либо гепатотропной терапии состояние детоксицирующей функции печени, то есть активность мембрансвязанных оксигеназ смешанной функции системы цитохром Р450, у больных гепатитами и циррозами алкогольной этиологии не улучшается.

В целях оценки влияния собственно препарата метадоксин на функциональное состояние печени

был проведен корреляционный анализ изменений активности (ΔГГТП) и клиренса антипирина ΔCL (r_1) и изменений коэффициента де Ритиса ΔАСТ/АЛТ и периода полувыведения антипирина $\Delta T_{1/2}$ (r_2) до и после лечения. Результаты анализа продемонстрировали достаточно высокий уровень корреляционных отношений в том и другом случаях, свидетельствующие об истинном воздействии фармакотерапии метадоксином на состояние как процессов, протекающих в мембранах плазматического полюса гепатоцита, так и митохондриальных процессов. Результаты анализа продемонстрировали достаточно высокий уровень корреляционных отношений в том и в другом случае (рис. 3, 4) с коэффициентами корреляции $r_1 = 0,58$ и $r_2 = 0,65$ соответственно, свидетельствующий об истинном воздействии фармакотерапии метадоксином на выбранные биохимические маркеры алкогольного поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

- Vessel E. S. Aminopyrine and antipyrine as test of liver function // Problems in liver diseases. — 1979. — P. 299–311.
- Grieco A., Castellano R., Matera A. et al. Antipyrine clearance in chronic and neoplastic liver diseases: a study of 518 patients // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 13, № 5. — P. 460–466.
- Everson G. T., Shiffman M. L., Hoefs J. C. et al. HALT-C Trial Group Quantitative tests of liver function measure hepatic improvement after sustained virological response: results from the HALT-C trial // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29, № 5. — P. 589–601. Epub 2008 Dec 1.
- Takahashi M., Washio T., Suzuki N. et al. Investigation of the intestinal permeability and first-pass metabolism of drugs in cynomolgus monkeys using single-pass intestinal perfusion // Biol. Pharm. Bull. — 2010. — Vol. 33, № 1. — P. 111–116.
- Burra P., Masier A. Dynamic tests to study liver function // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol. 8, № 1. — P. 19–21.
- Логинов А. С., Блок Ю. Е., Джалалов К. С. Алкоголь и печень. — М.: Высшая школа, 1987.
- Бертрам Г. Капцунг. Базисная и клиническая фармакология. — Бином, Невский Диалект, 2000. — Т. 1. — С. 432.
- Lieber C. S. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role // Drug. Metab. Rev. — 2004. — Vol. 36, № 3–4. — P. 511–529.
- Loguercio C., Piscopo P., Guerriero C. et al. Effect of alcohol abuse and glutathione administration on the circulating levels of glutathione and on antipyrine metabolism in patients with alcoholic liver cirrhosis // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1996. — Vol. 56, № 5. — P. 441–447.
- Tsakamoto H. Oxidative stress, antioxidants, and alcoholic liver fibrogenesis // Alcohol. — 1993. — Vol. 10, № 6. — P. 465–467.
- Teunissen M. W., Spoelstra P., Koch C. W. et al. Antipyrine clearance and metabolite formation in patients with alcoholic cirrhosis // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1984. — Vol. 18, № 5. — P. 707–715.
- Чиркунов В. М., Бушма М. И., Горелик Р. В. и др. Фармакокинетика антипирина при вирусных и алкогольных поражениях печени // Клини. мед. — 1989. — Т. 67, № 2. — С. 87–89.
- Wensing G., Hoffmann K., Heidemann H. T. Antipyrine elimination in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // Z. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 31, № 1. — P. 15–19.
- Bauer L. A., O'Sullivan T., Reiss W. G. et al. Liver blood flow, antipyrine clearance, and antipyrine metabolite formation clearance in patients with chronic active hepatitis and alcoholic cirrhosis // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 37, № 4. — P. 375–381.
- Soto Alvarez J., Alsar Ortiz M. J. Oxidative hepatic metabolism in chronic alcoholics during the acute abstinence period: evaluation with antipyrine elimination // Rev. Clin. Esp. — 1993. — Vol. 193, № 2. — P. 60–63.
- Медведев В. Н., Кораблин Н. И. Алкогольная болезнь печени: диагностика и лечение острого и хронического алкогольного гепатита // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 7. — С. 15–19.
- Калинин А. В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика (сообщение второе) // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — № 4. — С. 8–14.
- Подымова С. Д., Эссенциан Н. // Consilium. — 2001. — Экстравыпуск, гастроэнтерология. — С. 3–5.
- Сусли Г. М., Мазур Г., Кунньон Р. Е. и др. Фармакотерапия неотложных состояний; пер. с англ. — СПб. — М., 1999. — С. 3–632.
- Бонитенко Ю. Ю., Ливанов Г. А., Бонитенко Е. Ю., Калмансон М. Л. Острые отравления алкоголем и его суррогатами (патогенез, клиника, диагностика и лечение): Пособие для врачей. — СПб., 2000.
- Diaz Martinez M. C., Diaz Martinez A., Villamil Salcedo V., Cruz Fuentes C. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication // J. Int. Med. Res. — 2002. — Vol. 30, № 1. — P. 44–51.
- Shpilnyaya L. S., Muzychenko A. P., Gasbarrini G., Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2002. — Vol. 26, № 3. — P. 340–346.
- Verbeeck R. K. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2008. — Vol. 64, № 12. — P. 1147–1161.
- Bauer L. A., O'Sullivan T., Reiss W. G. et al. Liver blood flow, antipyrine clearance, and antipyrine metabolite formation clearance in patients with chronic active hepatitis and alcoholic cirrhosis // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 37, № 4. — P. 375–3781.
- Кишкун А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. — М., 2007. — С. 225–226.
- Там же. С. 229.