

УДК [616.36-002.12:578.891]-074

Препараты растительного происхождения в лечении гепатита С

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская, Е.А. Федосьина

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Herbal medications in the treatment of hepatitis C

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya, Ye.A. Fedos'ina

Цель обзора. Осветить результаты рандомизированных исследований, изучавших эффективность препаратов, содержащих медицинские травы, в лечении гепатита С и целесообразность их применения у таких пациентов.

Основные положения. Описано 7 рандомизированных исследований, изучавших эффективность лечения больных вирусным гепатитом С традиционными китайскими травами. Оценка эффективности и безопасности данного метода лечения затруднительна в связи с большими различиями в составе травяных сборов, низким качеством проведенных исследований и малым количеством участвовавших в них больных. Исследования препаратов расторопши длительностью от одной недели до четырех лет не показали какой-либо достоверной эффективности в этом плане.

В литературе представлены 4 рандомизированных исследования, оценивавших эффективность и безопасность препаратов солодки (*Glycyrrhiza glabra*) в лечении гепатита С. Большинство исследований свидетельствует о способности препаратов, содержащих глицирризин, уменьшать некровоспалительную активность хронического гепатита С, что дает основания к его применению у пациентов с ограничениями для использования комбинированной противовирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. Требуют дальнейшего изучения данные об эффективности длительной терапии глицирризином в целях профилактики гепатоцеллюлярной карциномы.

Заключение. В настоящее время в мире проведено более десяти клинических рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов, основанных на травах. Способность препаратов, содержащих глицирризин, уменьшать биохимическую активность хронического гепатита С очень актуальна, так как на российском рынке предлагается отечественный препарат, в состав которого входит высокая концентрация данного вещества.

Ключевые слова: хронический гепатит С, традиционные противовирусные средства, препараты растительного происхождения, лечение.

The aim of review. To present results of randomized studies of efficacy of agents, containing medical herbs, in the treatment of hepatitis C and expediency of their application in these patients.

Original positions. Efficacy of treatment of patients with viral hepatitis C by traditional Chinese herbs was evaluated by 7 randomized studies. Assessment of efficacy and safety of this treatment method is inconvenient due to key differences in composition of herb gathers, poor quality of original studies and small number of enrolled patients. Investigations of thistle agents application for 1 week to four years demonstrated no significant efficacy in this respect.

Four randomized studies of efficacy and safety of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) drugs in treatment of a hepatitis C were published. Most of the studies prove the ability of drugs, containing glycyrrhizin to decrease necroinflammatory activity in chronic hepatitis C, justifies its application in patients with restrictions for use of combined antiviral therapy by standard or pegylated interferon in combination to ribavirin. Data on efficacy of long-term treatment by glycyrrhizin for prophylaxis of hepatocellular carcinoma require further studying.

Conclusion. Up to now in the world over ten clinical randomized studies of efficacy and safety of the drugs based on herbs were carried out. Ability of agents containing glycyrrhizin to decrease biochemical activity at chronic hepatitis C is quite important, as the domestic agent with high content of this substance is presented in the Russian market.

Key words: chronic hepatitis C, traditional antiviral drugs, herbal agents, treatment.

Общеизвестно, что «золотым стандартом» в лечении гепатита С признана комбинация пегилированного интерферона и рибавирина. Целью подобной терапии служит достижение устойчивого вирусологического ответа, профилактики прогрессирования заболевания, развития *цирроза печени* (ЦП) и *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК). Однако на современном этапе устойчивого вирусологического ответа в общей популяции больных удается достичь приблизительно в 60% случаев [4]. Кроме того, стандартные противовирусные препараты обладают побочными действиями, имеют высокую стоимость и противопоказаны в ряде клинических ситуаций, например при снижении количества форменных элементов крови (тромбоцитопения, лейкопения, анемия), на стадии декомпенсированного ЦП. Вероятно, все это играет роль в том, что альтернативные методы терапии остаются популярными как среди врачей общей практики, так и среди пациентов с данной инфекцией. Проводившиеся в США опросы лиц, страдающих гепатитом С, показали, что в течение 4 нед, предшествовавших опросу, в 41% случаев больные использовали какие-либо альтернативные или дополнительные методы лечения [15]. По данным других авторов, 36% пациентов с гепатитом С принимают фитопрепараты, а 67% опрошенных больных, получающих лечение по поводу гепатита С, связывают достигнутый эффект именно с приемом средств, созданных на основе трав [6].

Целью данной статьи служит обзор результатов рандомизированных исследований, изучавших эффективность препаратов, содержащих медицинские травы, в лечении гепатита С, и целесообразность их применения у рассматриваемой категории больных.

В течение последней декады 2001 г. был опубликован обзор по анализу эффективности и безопасности лечения гепатита С препаратами, основанными на травах [10]. Авторы обратились к регистру контролируемых исследований гепатобилиарной группы Кокрейн, библиотекам Кокрейн, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, а также к китайским и японским базам данных. Для анализа были отобраны рандомизированные клинические исследования, в которых сравнивались результаты применения медицинских трав (одна трава или травяной сбор) с плацебо либо с отсутствием лечения, либо с общим неспецифическим лечением, другими способами фитотерапии или с терапией *интерфероном α* (ИФН-α) и/или рибавирином. Кроме того, в анализ включались исследования, в которых медицинские травы применялись в комбинации с интерфероном и/или рибавирином и сравнивались с лечением только интерфероном и/или рибавирином. Исследования были слепыми, двойными слепыми или открытыми.

В результате проведенного отбора анализу были подвергнуты 10 рандомизированных исследований

с участием 517 пациентов, преимущественно с гепатитом С. В ходе анализа изучалась эффективность 10 различных трав. Из этих 10 исследований 4 проводились с плацебо, в 4 эффективность фитопрепаратов сравнивалась с интерфероном, в 2 — с другими фитопрепаратами. Методологическое качество признано удовлетворительным в 4 исследованиях, неудовлетворительным — в 6. В 4 исследованиях в сравнении с плацебо ни один травяной препарат не влиял на уровень РНК вируса гепатита С или активность сывороточных трансаминаз за исключением одного, в котором силибинин снижал значения *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и *гамма-глутамилтранспептидазы*. Травяное соединение Bing Gan Tang, которое применялось в комбинации с интерфероном, оказывало достоверно лучшее влияние на клиренс РНК вируса гепатита С (относительный риск — 2,54, 95% доверительный интервал 1,43–4,49) в сравнении с монотерапией интерфероном.

Далее в 2004 г. J. Сооп и соавт. опубликовали обзор, посвященный оценке эффективности дополнительной и альтернативной терапии хронического гепатита С [6]. В качестве критерия эффективности рассматривалось только достижение вирусологического ответа или эрадикация инфекции. В то же время альтернативная медицина может иметь и другие цели, например снижение частоты развития ГЦК или ЦП, уменьшение симптомов заболевания или лечение внепеченочных осложнений. В результате оценки критериев включения/исключения было выбрано 27 исследований с участием 1709 пациентов. Использовались 6 баз данных, полученная информация предоставлялась экспертам. Была проанализирована эффективность следующих медицинских продуктов из трав: традиционная китайская медицина — 7 исследований, глицирризин (лакрица) — 4 исследования, оксиматрин (дериват софоры японской) — 1 исследование.

Традиционные китайские травы

Описано 7 рандомизированных исследований (табл. 1), изучавших эффективность лечения пациентов с вирусным гепатитом С традиционными китайскими травами, 6 из них были проведены с существенными методологическими нарушениями. В 2 исследованиях изучалась эффективность назначения травяных сборов в комбинации с ИФН-α в сравнении с лечением только ИФН-α. В группе, получавшей комбинацию препаратов, наблюдались лучший клиренс HCV RNA и более быстрая нормализация уровня *аланинаминотрансферазы* (АлАТ). Достоверных отличий между группами не отмечено, имелись значимые методологические нарушения протокола.

Проведено одно плацебоконтролируемое исследование, в котором у пациентов, принимавших китайские травы, наблюдалось достоверное снижение уровня АлАТ в сравнении с плацебо; виру-

сологического ответа получено не было. Прием китайских трав вызывал следующие побочные явления: сердцебиение, диарея, ощущение дискомфорта в животе. Оценка безопасности китайских трав и травяных сборов представляется затруднительной в связи с большими различиями в составе травяных сборов, низким качеством проведенных исследований и малым количеством участвовавших в них больных [6].

Оксиматрин (дериват софоры японской)

Софора японская — одно из самых ценных лекарственных растений, обладающих способностью стимулировать иммунную систему организма. Применяется внутрь и наружно, переносится легко. В открытом, рандомизированном исследовании, проведенном в параллельных группах, но с серьезными методологическими нарушениями, изучалась эффективность терапии оксиматрином в сравнении с плацебо. Полученные результаты свидетельствуют о способности данного препарата влиять на уровень РНК вируса гепатита С, однако оценить безопасность оксиматрина не представляется возможным [6].

Расторопша пятнистая (*milk thistle, Silybum marianum*)

Расторопша пятнистая относится к числу наиболее популярных лекарственных растений, применяемых в мире при хронических заболеваниях печени. Данные литературы свидетельствуют о многочисленных попытках назначения препаратов расторопши для лечения алкогольной болезни печени, вирусных гепатитов, лекарственных поражений печени. Основным действующим веществом расторопши служит силибинин. Считается, что он подавляет перекисное окисление липидов, вследствие чего предотвращается повреждение клеточных мембран. В гепатоцитах данное вещество стимулирует синтез белков и фосфолипидов, что приводит к стабилизации клеточных мембран и уменьшению их проницаемости. Клинически это проявляется

снижением уровня сывороточных трансаминаз [1].

Исследования препаратов расторопши длительностью от одной недели до четырех лет не показали какой-либо достоверной эффективности лечения. В исследовании HALT-C (Hepatitis C Antiviral Long Term Treatment Against Cirrhosis) установлено, что у пациентов с гепатитом С, принимавших препараты расторопши, отмечается уменьшение выраженности симптомов заболевания и некоторое улучшение качества жизни, однако на биохимические показатели и на показатели вирусной нагрузки прием этих травяных препаратов никак не влиял [14].

В некоторых публикациях имеются указания на антифибротический эффект препаратов на основе расторопши. Между тем контролируемых клинических исследований, отвечающих стандартам медицины, основанной на доказательствах, по этому поводу не проводилось [8].

Солодка (лат. *Glycyrrhiza glabra*, англ. *Licorice, Liquorice, sweetwood, licorice root*)

В состав этого лекарственного растения входят следующие активные вещества: глицирризин, флавоноиды, стеролы и др. Глицирризин представляет собой калиевую или кальциевую соль трехосновной глицирризиновой кислоты. Обращает внимание сходство по химической структуре глицирризиновой кислоты со стероидными структурами [19].

В литературе представлены 4 рандомизированных исследования (табл. 2), оценивавших эффективность и безопасность препаратов солодки в лечении гепатита С. Пациенты получали препарат SNMC (Stronger Neo-Minophanogen C), в состав которого входит 0,2% глицирризин, 1% цистеин, 2% глицин, физиологический раствор. В 2 исследованиях SNMC назначался в комбинации с ИФН-α. Вирусологический и биохимический ответ достигнут у больных обеих групп.

В двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное исследование, проведенное T.G. van Rossum и соавт., было включено

Таблица 1

Исследования, посвященные изучению эффективности применения восточных (китайских) трав по сравнению со стандартной противовирусной терапией у больных хроническим гепатитом С

Лечение (<i>n</i> — количество проанализированных исследований)	Результаты	Комментарии
Комбинация с ИФН (<i>n</i> =2) vs ИФН	Тенденция к лучшему клиренсу HCV RNA и нормализации АлАТ	Методологические нарушения
Восточные травы vs плацебо (<i>n</i> =1)	Уменьшение активности АлАТ	—
Восточные травы vs ИФН (<i>n</i> =1)	Отсутствие вирусологического ответа	Методологические нарушения
Восточные травы vs рибавирин (<i>n</i> =1)	Отсутствие достоверных различий	Методологические нарушения
Восточные травы vs нестандартный режим лечения (<i>n</i> =2)	Лучший клиренс HCV RNA и нормализация активности АлАТ	Методологические нарушения
	Улучшение показателей АлАТ	Сложная интерпретация из-за неизвестного эффекта режима сравнения

Таблица 2
Исследования, посвященные изучению эффективности применения глицирризина у больных хроническим гепатитом С

Автор	Дополнительная терапия <i>Glycyrrhiza glabra</i> /ИФН- α						Основные результаты
	Кол-во больных вирусным гепатитом С (%)	Мужской пол (%)	Пациенты, ранее не леченные препаратами интерферона (%)	Дизайн исследования	Лечение	Длительность лечения	
Fujitama S., Chikazawa H., 1998	101 (66)	80	—	Открытое Сравнительное в параллельных группах	А. ИФН- $\alpha 2\beta$ (10 МЕ в день — 2 нед, далее 3 раза в неделю в течение 22 нед); В. ИФН- $\alpha 2\beta$ + SNMC (40 мл внутривенно) — 24 нед, далее SNMC в течение 24 нед; С. ИФН- $\alpha 2\beta$ (10 МЕ в день — 4 нед, далее 3 раза в неделю в течение 20 нед)	24 нед, далее 26–52 нед наблюдения	Биохимический и вирусологический ответ выше в группе С
Suzuki Y., Ikeda K., 1996	40 (74)	59	—	Открытое Сравнительное в параллельных группах	А. ИФН- α (6 МЕ в день — 8 нед); В. ИФН- α + SNMC (100 мл внутривенно — 8 нед)	8 и 52 нед наблюдения	А — нормализация активности АЛТ у 9 из 20 больных; В — нормализация активности АЛТ у 13 из 20 больных. Устойчивый вирусологический ответ — NS
Монотерапия <i>Glycyrrhiza glabra</i>							
Van Rossum T.G., 1999.	57 (47)	79	18	Двойное слепое, плацебоконтролируемое, в параллельных группах	SNMC (80, 160, 240 мг или 0 (плацебо) внутривенно 3 раза в неделю)	4 и 4 нед наблюдения	Достоверный биохимический ответ Отсутствие вирусологического ответа
Tsubota A., 1999	170 (82)	62	100	Открытое Сравнительное в параллельных группах	А. SNMC (200 мл внутривенно 3 раза в неделю); В. SNMC + УДХК (600 мг в день <i>per os</i>)	24 и 8 нед наблюдения	Отсутствие достоверного биохимического и вирусологического эффекта

57 пациентов с хроническим гепатитом С, не ответивших на стандартную противовирусную терапию (комбинация ИФН- α с рибавирином). Больные были рандомизированы в четыре группы: получавшие 240, 160, 80 мг глицирризина в виде препарата SNMC и плацебо соответственно. Препарат вводили внутривенно 3 раза в неделю в течение 4 нед. В процессе лечения глицирризином в дозе 240 мг наблюдалось достоверное снижение активности АлАТ по сравнению с плацебо, однако данный эффект не сохранялся после окончания терапии. Назначение глицирризина не влияло на уровень РНК вируса гепатита С [18]. В другом исследовании сравнивалась эффективность назначения препарата SNMC в дозе 40 мг и 100 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 12 нед. Установлено, что SNMC в дозе 100 мг 3 раза в неделю достоверно снижал активность АлАТ у обследуемых пациентов [11]. В исследовании А. Tsubota и соавт. сравнивалась эффективность лечения препаратом SNMC и урсодезоксихолевой кислотой. Результаты свидетельствуют об отсутствии эффективности исследованных препаратов относительно уровня биохимических показателей и вирусной нагрузки [16].

Сложной задачей современной гепатологии остается тактика ведения больных хроническим гепатитом С на стадии ЦП, а также не отвечающих на стандартную противовирусную терапию пегилированным интерфероном и рибавирином или имеющих противопоказания к ее назначению. Учитывая риск прогрессирования заболевания и развития осложнений, в том числе ГЦК, данная группа пациентов нуждается в активной противовоспалительной и антифибротической терапии. В таких случаях представляются целесообразными попытки нормализации биохимических показателей крови, в частности АлАТ и АсАТ.

Н. Orient и соавт. опубликовали результаты II фазы исследования, цель которого заключалась в оценке биохимических и гистологических эффектов лечения глицирризином больных гепатитом С. Исходно в исследование было включено 117 человек с 1-м генотипом и высокой вирусной нагрузкой, не ответивших на комбинированную противовирусную терапию *пегилированным интерфероном α* (ПЕГ-ИФН- α) и рибавирином. Пациентам был назначен глицирризин в дозе 200 мг 6 раз в неделю длительностью на 1 мес. Далее больные (72 человека) со статистически значимым снижением уровня АлАТ, т. е. ответивших на лечение, были рандомизированы в три группы: 1-я группа получала глицирризин в дозе 200 мг 6 раз в неделю, 2-я группа — 200 мг 3 раза в неделю, 3-я группа — 200 мг 1 раз в неделю. Для всех пациентов курс терапии составил 22 нед. На момент окончания исследования биохимический ответ на лечение отмечался у 60% больных в 1-й группе, у 24% — во 2-й и у 9% — в 3-й.

Гистологические изменения, в частности индекс гистологической активности и степень фиброза, оказались статистически недостоверными [13].

Аналогичные исследования отечественных авторов демонстрируют достоверный биохимический ответ на лечение глицирризином и уменьшение степени фиброза более чем у 50% больных хроническим гепатитом С [2].

Механизмы влияния глицирризина и его метаболитов на воспалительную и фибротическую активность в ткани печени продолжают активно изучаться. Опубликованы результаты исследований, выполненных на животных моделях, в которых показано что глицирризин и глицирризиновая кислота подавляют экспрессию гена коллагена 1-го типа; более тонкие механизмы этого процесса требуют дальнейшего изучения [12]. Японские исследователи показали, что у больных хроническим гепатитом С внутривенное введение глицирризина от 2 до 7 раз в неделю в течение длительного времени приводит к нормализации уровня АлАТ и снижает частоту развития ГЦК. [3, 7, 17, 18]. Н. Kumada описывает результаты длительного лечения глицирризином больных, не ответивших на терапию пегилированным интерфероном, а также тех, кто имел противопоказания для ее проведения, и делает вывод, что длительный прием глицирризина снижает риск развития ГЦК у данной категории пациентов [9]. Ожидаемые побочные эффекты при лечении глицирризином — гипокалиемия, задержка натрия, увеличение массы тела, артериальная гипертензия. По результатам проведенных исследований сведений об увеличении частоты этих побочных эффектов не получено [6].

Таким образом, большинство исследований свидетельствует о способности препаратов, содержащих глицирризин, уменьшать биохимическую активность хронического гепатита С, что дает основания для его применения в качестве монотерапии у пациентов с ограничениями для использования комбинированной противовирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином.

Требуют дальнейшего изучения данные об эффективности длительной терапии глицирризином в целях профилактики ГЦК. С нетерпением ожидаются результаты исследования SCH 54031 — монотерапия глицирризином пациентов с хроническим гепатитом С и выраженным фиброзом (F2, F3), не ответивших на стандартное противовирусное лечение (2006–2012 гг.). Цель данного исследования — сравнить эффективность монотерапии ПЕГ-ИФН- α 2b в дозе 0,5 мкг/кг с глицирризином в дозе 40 мл внутривенно 3 раза в неделю у пациентов с хроническим гепатитом С и фиброзом F2, F3 (по шкале METAVIR), ранее леченных интерфероном. В задачи исследования входит оценка влияния лечения на про-

грессирование фиброза и функцию печени [5]. Запланированы дальнейшие исследования противовоспалительной, антифибротической и противовирусной эффективности отечественного препарата «Фосфоглив», в состав которого входит натрия глицирризинат в количестве 200 мг.

Заключение

В настоящее время в мире проведено более 10 клинических рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность и безопасность применения лекарственных препаратов, основанных на травах. В большинстве своем выполненные исследования не отвечают принципам высокой доказательности. Анализ результатов показал отсутствие достоверного противовирусного эффекта подобного лечения в сравнении с плацебо. В части исследований отмечены увеличение клиренса вирусной РНК и нормализация биохимических показателей крови при исполь-

зовании травяных препаратов в комбинации с интерфероном. Однако эти результаты требуют дальнейшего уточнения.

Большинство исследований свидетельствует о способности препаратов, содержащих глицирризин, уменьшать биохимическую активность хронического гепатита С, что дает основания для его применения в качестве монотерапии у пациентов с ограничениями для использования комбинированной противовирусной терапии стандартным или пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином. Эти данные очень актуальны для российских врачей, так как на отечественном рынке присутствует отечественный препарат, в состав которого входит высокая концентрация глицирризина. Требуют дальнейшего изучения данные об эффективности длительной терапии глицирризином в целях профилактики прогрессирования хронической инфекции вирусом гепатита С. Такие исследования проводятся в мире и запланированы в нашей стране.

Список литературы

1. Никитин И.Г. Гепатопротекторы: мифы и реальные возможности // Фарматека. — 2007. — № 13. — С. 14–18.
2. Сторожаков Г.И., Байкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Теоретические и практические аспекты применения глицирризина // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 1. — С. 35–39.
3. Arase Y. et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients // Cancer. — 1997. — Vol. 79, N 8. — P. 1494–1500.
4. Baker D.E. Pegylated interferon plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C // Rev. Gastroenterol. Disord. — 2003. — Vol. 3, N 2. — P. 93–109.
5. <http://ClinicalTrials.gov>. SCH 54031. Efficacy of Peginterferon alfa 2b (SCH 54031) vs Glycyrrhizin in Interferon (IFN)-treated patients with chronic hepatitis C and F2/F3 liver fibrosis (study P04773).
6. Coon J. et al. Complementary and alternative treatments in the treatment of chronic viral hepatitis: a systematic review // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40. — P. 491–500.
7. Hino K. et al. Effects of glycyrrhizin therapy on liver histology in chronic aggressive hepatitis // Experta Medica. — 1999. — P. 195–303.
8. Koff R.S. Chronic viral hepatitis: diagnosis and therapeutics // Hum. Press. — 2001. — P. 145–162.
9. Kumada H. Long term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin (SNMC) for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma // Oncology. — 2002. — Vol. 62 (suppl. 1). — P. 94–100.
10. Liu J.P., Manheimer E., Tsutani K., Gluud C. Medical herbs for hepatitis C virus infection: a cochrane hepatobiliary systematic review of randomised trials // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98, N 3. — P. 538–544.
11. Miyake K., Tango T., Ota Y. et al. Efficacy of strontium neo-minophanogen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2002. — Vol. 17, N 11. — P. 1198–1204.
12. Moro T., Shimoyama Y., Kushida M. et al. Glycyrrhizin and its metabolite inhibit Smad3-mediated type 1 collagen gene transcription and suppress experimental murine liver fibrosis // Life Sci. — 2008. — Vol. 83, N 15–16. — P. 531–539.
13. Orient H. Biochemical and histological effects of 26 weeks of glycyrrhizin treatment in chronic hepatitis C: a randomized phase II trial // J. Hepatol. — 2006. — Vol. 45, N 4. — P. 539–546.
14. Seeff L.B., Curto T.M., Szabo G. et al. HALT-C Trial Group. Herbal product use by persons enrolled in the hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) Trial // Hepatology. — 2008. — Vol. 47, N 2. — P. 605–612.
15. Seef L.B., Lindsay K.L., Bacon B.R. et al. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease // Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 596–603.
16. Tsubota A., Kumada H., Arase Y. et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C infection: a randomized controlled trial in 170 patients // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 11. — P. 1077–1083.
17. Van Rossum T.G. et al. Glycyrrhizin-induced reduction of ALT in European patients with chronic hepatitis C // Am. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 96. — P. 2432–2437.
18. Van Rossum T.G. et al. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 14. — P. 1093–1099.
19. Use of glycyrrhizin for the treatment of standard therapy-resistant hepatitis C patients. www.wipo.int/ptdb/en/wo.jsp?IA=EP2003014825&wo