

# Токсичний вплив антибіотиків на печінку. Правда чи міф?

**І.Г.Палій**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Патологія печінки займає провідне місце серед хвороб органів травлення. За даними ВООЗ, у світі понад 2 млрд осіб з патологією печінки, що в 100 разів перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. Щороку в країнах СНД реєструється від 500 тис. до 1 млн осіб, які страждають на захворювання печінки.

В Україні за останні 10 років поширеність хронічних гепатитів та цирозів печінки збільшилася не менш ніж у 2,5 разу. У даний час тільки на диспансерному обліку в Україні перебуває понад 280 тис. хворих на хронічний гепатит різної етіології (652 на 100 тис. населення) та понад 40 тис. хворих на цироз печінки (128 на 100 тис. населення) [9].

На сьогодні істотно збільшився рівень захворюваності на вірусні гепатити. Якщо до 1990 р. говорили лише про вірусні гепатити А, В, С, D і E, то зараз вже обговорюються гепатити G і F.

Медикаментозна ураження печінки (МУП) – клінічні та морфологічні зміни печінки, викликані прямим або опосередкованим негативним впливом лікарських препаратів або їх метаболітів – складають більш ніж 10% від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ліків. Гепатотоксичність є найбільш частим і небезпечним побічним ефектом медикаментозної терапії [4].

В останні роки значення МУП істотно зросло, що пояснюється збільшенням на фармацевтичному ринку кількості лікарських засобів, які відпускаються без рецепта, недотриманням способів і режимів прийому препаратів, зростанням популярності «натуральних», рослинних та інших засобів альтернативної терапії, що не пройшли клінічної апробації, включаючи харчові добавки, багато з яких, безсумнівно, спричиняють токсичний вплив на печінку, а також значним поширенням серед населення хронічних дифузних захворювань печінки [6].

Найчастіше МУП пов'язані із застосуванням протитуберкульозних, антибактеріальних препаратів, анальгетиків, гормональних, цитостатичних, гіпотензивних і антиаритмічних засобів [7, 8].

**Ризик розвитку МУП** залежить від 1) особливостей пацієнта, в тому числі від 2) його генетичної схильності і 3) фонові патології печінки.

Так, наприклад, відомо, що ймовірність побічних реакцій зростає із збільшенням кількості одночасно прийнятих ліків. Встановлено, що якщо хворий одночасно приймає шість або більше препаратів, ймовірність побічних ефектів може досягати 80%.

У сучасній клінічній практиці поширене комбіноване застосування лікарських засобів, що пов'язано з наявністю у пацієнта кількох захворювань або недостатньою ефективністю монотерапії. Більше одного препарату приймають приблизно 56% пацієнтів віком до 65 років і 73% – старше 65 років. Одночасний прийом двох ліків призводить до їх взаємодії у 6% пацієнтів. Призначення 5 ліків підвищує частоту взаємодій до 30, а 10 – до 60% відповідно [6].

Достовірних даних про схильність до розвитку МУП на тлі наявної патології печінки недостатньо. У той же час показано, що наявність фонового жирового гепатозу збільшує ймовірність пошкодження печінки при оксидативному

стресі (вільно радикальне окиснення ліпідів), а також підвищує чутливість органа до ендотоксинів, цитокін-опосередкованого пошкодження і ішемії [15].

Встановлено, що печінкові клітини пошкоджуються не стільки власне ліками, скільки їх метаболітами, утворення і спектр яких генетично детерміновані. Генетична варіабельність ферментів цитохрому P450 і набутий внаслідок дії факторів зовнішнього середовища поліморфізм складу і активності кон'югаційних систем гепатоцита лежить в основі індивідуальної сприйнятливості до токсичних і ідіосинкратичних реакцій і пояснює той факт, що певний препарат у різних пацієнтів здатний викликати різні МУП [4].

Однак для розвитку МУП, імовірно, необхідне поєднання багатьох факторів ризику, включаючи стать, вік, нутриційний статус пацієнта, споживання ним алкоголю, наявність вихідного ураження печінки та супутніх захворювань (наприклад, цукрового діабету та ВІЛ-інфекції), ступінь і шлях метаболізму лікарських засобів, взаємодії між ліками [10].

**З патогенетичної точки зору виділяють 2 групи МУП:** 1) передбачувані, дозозалежні – токсичні і 2) непередбачувані – ідіосинкратичні, що підрозділяються на метаболічні та імунно-алергічні [14, 18, 23].

Список ліків, що викликають медикаментозні ураження печінки досить значний, однак ураження печінки, зумовлені ідіосинкразією до ліків, можуть виникати при дії будь-яких медикаментів. Так, наприклад, ізоніазид і парацетамол можуть викликати масивний некроз печінки; метилдофа – гострий або хронічний гепатит.

Гепатотоксичні реакції, що виникають при застосуванні саліцилатів, тетрациклінів і антиметаболітів, залежать від дози ліків.

При МУП в патологічний процес можуть залучатися гепатоцити, холангіоцити, зірчасті (клітини Іто) і ендотеліальні клітини, що лежить в основі формування великого розмаїття клініко-морфологічних варіантів даних захворювань [21].

За характером і топікою ураження МУП можуть бути охарактеризовані як гепатоцелюлярні, холестатичні і змішані.

Пошкодження печінки, пов'язані з ліками, зазвичай проявляють себе безсимптомним підвищенням печінкових ферментів, тобто мають субклінічний перебіг, часто будучи «біохімічною знахідкою».

**Клінічні прояви ураження**, як правило, неспецифічні і можуть коливатися від відсутності або наявності слабо виражених симптомів, таких як нудота, втрата апетиту, абдомінальний дискомфорт, до вираженого цитолітичного і холестатичного синдромів з жовтяницею і навіть розвитком гострої печінкової недостатності з печінковою комою і летальним результатом. У ряду хворих можуть розвиватися системні імуніопосередковані реакції гіперчутливості, коли поряд із залученням до процесу печінки з'являється лихоманка, висип, лімфаденопатія, еозинофілія.

Латентний період, від початку прийому ліків до прояву гепатотоксичності, залежить від механізму впливу

лікарського препарату на печінку. При використанні гепатотоксичних дозозалежних препаратів патологічні ефекти розвиваються в межах днів або тижнів від початку їх прийому. У той же час тривалість латентного часу при використанні препаратів, що спричиняють імуноопосередковані ефекти, становить тижні і місяці [4].

Маркерами цитолізу гепатоцитів (активність процесу) є підвищення рівня аланінової і аспарагінової амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) і загального білірубину, з перевагою кон'югованих фракцій. При цьому виділяють:

- низьку активність з підвищенням рівня АЛТ, АСТ до двох норм і нормальним сироватковим білірубіном;
- помірну – з рівнем АЛТ, АСТ до п'яти норм і нормальним сироватковим білірубіном;
- високу активність – з підвищенням АЛТ, АСТ понад п'ять норм та підвищеним або нормальним рівнем сироваткового білірубину.

Біохімічними маркерами синдрому холестази є підвищення у сироватці крові ГГТП, ЛФ і, в ряді випадків, загального білірубину з переважанням кон'югованого.

Для синдрому імунного запалення характерно поряд з підвищенням рівня АЛТ і АСТ збільшення вмісту гамма-глобулінів в півтора і більше разів, а також ЦІК і імуноглобулінів.

За наявності синдрому печінково-клітинної недостатності відзначається зниження протромбінового індексу або збільшення протромбінового часу і нерідко – рівня альбумінів.

**Діагноз** МУП ставиться за наявності в анамнезі вказівок на прийом будь-якого препарату або альтернативних засобів, при виключенні інших причин і, в першу чергу, вірусних гепатитів (гепатит А, В, С, цитомегаловірусний, Епштейна–Барр та ін.), автоімунного гепатиту, метаболічних і холестатичних захворювань печінки та біліарної системи. Для підтвердження етіологічної ролі фармакопрепарату в ураженні печінки враховуються такі параметри [4, 13]:

1. Інтервал часу між прийомом препарату та розвитком гепатотоксичної реакції. Етіологічний зв'язок вважається імовірним, якщо тривалість інтервалу становить від 5 до 90 днів, і певним – якщо 90 днів і більше.

2. Швидкість нормалізації порушених функцій після відміни препарату. Етіологічний зв'язок вважається дуже імовірним, якщо підвищений рівень печінкових ферментів знижується на 50% протягом 8 днів; ймовірним – протягом 30 днів для гепатоцелюлярного і 180 днів – для холестатичного ураження печінки.

3. Виключення інших причин уражень печінки.

4. Розвиток аналогічних уражень печінки (принаймні, підвищення рівня ферментів у 2 рази) при повторному введенні препарату, якщо це припустимо.

5. Розвиток патологічних змін у печінці вважається пов'язаним з прийомом препарату за наявності трьох перших критеріїв або двох з перших трьох і четвертого критерію.

За даними ряду авторів, 45,5% усіх МУП і 46% випадків індукованої ліками недостатності печінки викликають антимікробні препарати [10, 12]. Серед них провідне місце належить широко застосовуваним антибактеріальним засобам, у тому числі протитуберкульозним, амоксициліну/клавуланату і флуоксациліну [10].

#### **Бета-лактамі антибіотики**

Пеніциліни викликають переважно гепатоцелюлярні ураження печінки, хоча при їх застосуванні описані і випадки холестази з дуктопенією [10].

Холестатичний гепатит більш характерний для напівсинтетичних антистафілококових оксипеніцилінів (флуоксацилін, оксацилін та ін.).

Застосування цефалоспоринов, за винятком цефтриаксону, що викликає псевдолітіаз, вкрай рідко асоціюється з гепатотоксичними реакціями.

#### **Макроліди і кетоліди**

Гепатотоксический потенціал макролідів, що виявляється переважно холестатичним гепатитом, розцінюється в межах 3,6 випадку на 100 тис. пацієнтів. Застосування у високих дозах і/або тривалий прийом можуть збільшити ризик розвитку дисфункції печінки [10].

#### **Фторхінолони**

Помірне підвищення рівня АЛТ у сироватці крові розглядається як груповий ефект фторхінолонів. Тяжкі МУП, що спостерігалися при застосуванні відлуканих з ринку тровафлоксацину і темафлоксацину, пов'язують з наявністю в їх структурі дифторфенілового радикала. Інші фторхінолони, навіть при застосуванні у пацієнтів з вихідними захворюваннями печінки, у тому числі при тривалому лікуванні у складі протитуберкульозних схем, достатньо рідко викликають виражені гепатотоксичні реакції [10].

#### **Тетрацикліни**

Внутрішньовенне введення високих доз тетрациклінів асоціюється з високим ризиком гепатотоксичності, однак при прийомі низьких доз всередину препарати цієї групи не часто викликають МУП [10].

#### **Сульфаніламід і ко-тримоксазол**

Сульфаніламід і ко-тримоксазол можуть викликати холестаз і некроз клітин печінки [10].

#### **Нітрофуран**

Найбільш добре вивчений препарат цієї групи – ніфурантоїн. Він може викликати гострий (холестатичний або гранулематозний) гепатит або хронічний автоімунний гепатит з утворенням антиядерних антитіл, антитіл до гладких м'язів, гіпергаммаглобулінемією із типовою гістологічною картиною. Одним з головних чинників ризику вважається тривале застосування препарату (більше 10 днів) [10].

**Лікування** МУП зводиться до відміни всіх фармакопрепаратів за винятком тих, які потрібні за життєвими показаннями. Як патогенетичну терапію використовують гепатопротектори.

**Гепатопротектори** – це препарати, основною функцією яких є запобігання пошкоджувальній дії різних факторів на клітини печінки [5].

Основні вимоги до ідеального гепатопротектора були сформульовані R. Preisig ще в 1970 р. [9]:

- досить повна абсорбція;
- наявність ефекту «першого проходження» через печінку;
- виражена здатність зв'язувати або запобігати утворенню високоактивних пошкоджувальних сполук;
- можливість зменшувати надмірно виражене запалення;
- пригнічення фіброгенезу;
- стимуляція регенерації печінки;
- природний метаболізм при патології печінки;
- екстенсивна ентерогепатична циркуляція;
- відсутність токсичності.

Залежно від хімічного складу і походження гепатопротектори діляться на кілька груп:

1. Препарати рослинного походження.
2. Препарати тваринного походження.
3. Препарати, що містять есенціальні фосфоліпіди.
4. Амінокислоти або їх похідні.
5. Вітаміни-антиоксиданти і вітаміноподібні сполуки.
6. Препарати різних груп.

У даний час найчастіше застосовують засоби рослинного походження (до 54%), у той час як на фосфоліпідні препарати припадає 16%, а на інші засоби – 30% від загальної кількості «істинних» гепатопротекторів.

Препарати рослинного походження найчастіше містять у своєму складі стандартизований екстракт флавоноїдів розторопші плямистої (*Silybum marianum*) – рослини із сімейства складноцвітих.

Розторопша плямиста (молочний чортополох) – колюча одно- або дворічна рослина. У дикому вигляді поширена території Європи, Північної Африки, Північної Америки, Австралії, на Кавказі та Близькому Сході, в Середній Азії. У висоту розторопша досягає 1–1,5 м. Стебло пряме, листя колючі, блискучі, зелені. Вся пластинка листа вкрита білими плямами і пронизана жилками, з яких на розломі виділяється молочний сік. Краї листя і жилки із зворотного боку мають жовтуваті колючки, внаслідок чого рослину в Росії називають «остро-пестро», а в англомовних країнах «milk thistle» або «lady's thistle» – «молочний чи жіночий чортополох». Цвіте в липні-серпні красивими бордовими або пурпурними квітками, зібраними у великі поодинокі кошики з обгорткою, що складається з колючих зелених листочків. З лікувальною метою використовуються плоди розторопші.

Активні компоненти розторопші плямистої включають 4 флавоноїди, основним з яких є силібінін. Крім цього, в плодах розторопші містяться такі мікроелементи, як цинк, мідь, селен, вся група жиророзчинних вітамінів – А, Е і О, квертецин, поліненасичені жирні кислоти, деякі амінокислоти, флаволігнани та ін.

У традиційній і народній медицині розторопша плямиста застосовується вже більше 2000 років. Перший науковий опис розторопші, як лікарської рослини, зустрічається в працях Теофраста і датується IV ст. до н. е. Однак як гепатопротектор розторопша отримала визнання в середні віки, і, починаючи з XVI ст., її активно застосовували в Європі. На початку XVIII ст. відомий німецький клініцист Радемахер активно використовував силімарин при захворюваннях печінки та селезінки, вважаючи його специфічним засобом при печінковій кольці, жовтяниці, жовчнокам'яній хворобі [1].

У сучасну медичну практику розторопша була введена в 60-х роках минулого століття, коли екстракт з її насіння – силімарин – почали отримувати промисловим способом. До 1970 р. технологія виробництва силімарину була запатентована і він вперше пройшов стандартизацію як лікарський, а не галеновий або гомеопатичний препарат [2].

Розторопша плямиста вважається найбільш вивченим лікарським засобом рослинного походження в гепатології, про що свідчить велика кількість публікацій в рецензованих медичних журналах [17]. Більш того, інтерес до цієї рослини і створення на його основі препаратів зростає, причому в останні роки не тільки за рахунок досліджень у традиційній області застосування (при різних хворобах печінки), але і в нових напрямках [16, 19, 20].

Розторопші плямистій присвячена окрема монографія у другому томі Монографій ВООЗ по вибраним лікарським рослинам [22].

На сьогодні достатньо вивченими є такі інтегральні ефекти силімарину [11]:

#### Антиоксидантний

- здатність вступати в реакції з вільними радикалами (виступати в якості скавенджера (scavenger – «прибиральника» – вільних радикалів);
- здатність пригнічувати процеси перекисного окиснення ліпідів;
- здатність інгібувати цАМФ-залежну фосфодіестеразу;
- стабілізація клітинної мембрани;
- зменшення витрачання запасів глутатіону.

#### Антигепатотоксичний

- здатність перешкоджати проникненню в гепатоцити токсинів шляхом блокування їх місць зв'язування і інгібування транспортних протеїнів в мембрані;
- регуляторний вплив на проникність клітинної та мітохондріальної мембрани і мембраностабілізуючий ефект у відповідь на пошкоджувальну дію ксенобіотиків;
- здатність безпосередньо взаємодіяти з компонентами клітинної мембрани (інкорпоруватися в мембрану), попереджаючи виникнення порушень в ліпідних фракціях, що відповідають за підтримку нормальності мембрани;
- пригнічення метаболічної активації токсинів.

#### Протизапальний і антиалергійний

- пригнічення активності ліпоксигенази і простагландинсинтетази;
- виражене пригнічення утворення лейкотрієнів (зокрема, лейкотрієну В4) та простагландинів;
- інгібіція ядерного чинника «каппа-бі» (NF-κB) – ключового регулятора запалення та імунних реакцій;
- стабілізація мастоцитів (опасистих клітин), гальмування міграції нейтрофільних гранулоцитів, пригнічення активності клітин Купфера;
- пригнічення вивільнення гістаміну з базофільних гранулоцитів.

#### Стимуляція регенерації тканини печінки

- активація ДНК-залежної РНК-полімерази I;
- посилення синтезу рибосомальної РНК;
- стимуляція утворення зрілих рибосом і біосинтезу протеїну.

#### Антифібротичний (здатність сповільнювати або піддавати зворотному розвитку фіброз печінки)

- інгібіція NF-κB, протеїнкіназ та інших кіназ, залучених в процеси сигнальної трансдукції;
- гальмування активації зірчастих клітин печінки;
- здатність знижувати проліферацію зірчастих клітин печінки та їх трансформацію в міофібробласти.

Ці ефекти пояснюють гепатопротекторну (цитопротекторну) дію силімарину, яка знаходить широке застосування в клінічній практиці.

Згідно з монографією ВООЗ по плодах розторопші плямистої [22], **показаннями для застосування силімарину**, підтвердженими в клінічних дослідженнях, є: **гострий або хронічний гепатит і цироз печінки, індуковані алкоголем, лікарськими засобами або токсинами (в якості підтримувальної терапії)**.

У даний час існує широка лінійка продукції на основі силімарину. Зокрема, на вітчизняному фармацевтичному ринку абсолютним лідером у цьому сегменті є добре відомий препарат Карсил.

Сучасним новаторським засобом є препарат Карсил Форте, в якому діюча речовина – силімарин – міститься в більш високому дозуванні. Так, у складі 1 капсули – 163,6–225 мг сухого екстракту плодів розторопші плямистої, що еквівалентно 90 мг силімарину, визначеного за силібініном методом високоефективної рідинної хроматографії (метод затверджений Європейською Фармакопеею) [3].

Карсил Форте – це препарат, який володіє всіма перевагами Карсилу, зокрема комплексним впливом на декілька патогенетичних ланок механізму пошкодження печінки та є зручним у застосуванні: 1–2 капсули на добу достатньо для

лікування уражень печінки легкого та середнього ступеня, що істотно підвищує комплаєнтність хворих.

Карсил та Карсил Форте відрізняються високим профілем безпеки. Такі побічні реакції, як диспенсичні явища, помірно виражені послаблюючий і сечогінний ефекти, виникають вкрай рідко і зникають після відміни препарату.

Клінічне випробування гепатопротекторної ефективності та безпеки препарату Карсил Форте в комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань чоловічих статевих органів (ЗЗЧСО) було проведено Ю.М. Гурженко та співавторами [Здоров'я чоловіка. – 2012. – № 2 (41). – С. 3–7. Использование гепатотропного препарата Карсил Форте в терапии хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов Ю.Н. Гурженко, В.В. Билоголовская, Е.В. Гармашова, Н.В. Зоценко, Н.Д. Квач, В.В. Сорока].

На тлі антибактеріальної терапії фторхінолонами пацієнтам був призначений препарат Карсил Форте. У цій групі пацієнтів отримані достовірні відмінності у вмісті в плазмі крові загального білка, трансаміназ, креатиніну і сечовини як в процесі лікування, так і в порівнянні з контрольною групою, що довело виражену гепатопротекторну дію Карсилу Форте у пацієнтів з ЗЗЧСО. Крім того, слід зазначити, що при застосуванні препарату клінічна ефективність курсу лікування основного захворювання зросла на 11,1% порівняно з контрольною групою. У той же час автори зазначають, що ефективність лікувальної дії Карсилу Форте знаходиться в прямій залежності від тривалості прийому. Мінімальна ефективна тривалість лікування, за їх даними, становить 3 міс. Препарат добре переносився і мав мінімальні побічні ефекти.

Доцільність застосування гепатопротекторів під час призначення схем лікування урогенітальних мікст-інфекцій для захисту печінки від токсичного ураження, викликаного дією антибактеріальних препаратів, відображена у протоколах лікування даної патології наказами МОЗ [Доцільність застосування гепатопротекторів в комплексній терапії уро-

генітальних мікст-інфекцій. О.М. Борис, В.В. Суменко, А.В. Сербенюк, А.В. Камінський, М.Н. Шалько, І.А. Онищенко. – Здоров'я жінки. – 2010. – № 9 (55). – С. 50–55.

О.М. Борис та співавтори у своєму дослідженні провели вивчення ефективності та безпечності застосування гепатопротектора Карсил Форте в комплексній антибактеріальній терапії урогенітальних мікст-інфекцій. Препарат використовували у комплексному лікуванні жінок репродуктивного віку з виявленою урогенітальною мікст-інфекцією. Результати проведеного дослідження довели необхідність призначення препаратів гепатопротекторної дії під час комплексного антибактеріального лікування урогенітальної мікст-інфекції, що дозволило значно зменшити кількість та знизити вираженість негативного впливу антибіотикотерапії на гепатобілярну систему жіночого організму.

За результатами проведеного дослідження автори встановили, що застосування препарату Карсил Форте в якості гепатопротектора під час проведення антибактеріальної терапії створює ряд переваг:

1. Під час призначення препарату динаміка нормалізації як клінічних, так і лабораторних показників функціонального стану печінки не викликала занепокоєння ні з боку обстежуваних, ні з боку дослідників.

2. Карсил Форте здатен не лише індукувати апоптоз уражених клітин, але й стимулювати процеси репарації.

3. Застосування препарату Карсил Форте вигідно фармакоеконічно.

4. Ефективність, простота і висока комплаєнтність пацієнток у застосуванні препарату дозволяє рекомендувати його до широкого використання в практичній діяльності акушерів-гінекологів.

**Отже, отримані результати застосування гепатопротектора Карсил Форте дозволяють по-новому оцінити важливість його призначення у лікуванні та профілактиці медикаментозних уражень печінки.**

### Сведения об авторе

**Палий Ирина Гордеевна** – Винницький національний медичинський університет ім. Н.П. Пирогова, 21000, г. Винниця, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 32-78-28

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика / Н.М. Вавилова. – М.: МЦ Эверест. – 1994. – 35 с.
2. Вовк Е.И. Расторопша в современной гепатологии: эстафета поколений из Древней Греции в наши дни / Е.И. Вовк // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2011. – № 6. – С. 29–31.
3. Коваленко В.Н. Комpendium 2010 – лекарственные препараты / В.Н. Коваленко; под ред. А.П. Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.
4. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А.В. Ковтун, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, Б.И. Обуховский, И.П. Солуянова, Л.П. Краснолобова, Э.П. Яковенко // Лечащий врач. – 2011. – № 2. – С. 16–20.
5. Мубаракшина О.А. Гепатопротекторы: сравнительная характеристика и аспекты клинического использования / О.А. Мубаракшина // Медицинский вестник. – 2008. – № 34. – С. 18–19.
6. Полунина Т.Е. Диагностика и тактика ведения пациентов с лекарственными поражениями печени / Е.Т. Полунина // Трудный пациент. – 2013. – № 4. – С. 15–21.
7. Полунина Т.Е. Лекарственные гепатиты / Т.Е. Полунина // Терапевтический архив. – 1999. – Т. 71, № 12. – С. 46–49.
8. Полунина Т.Е. Лекарственный гепатит / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2008. – № 1. – С. 3–10.
9. Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоров'я України XXI сторіччя. – 2009. – № 6 (1). – С. 7–10.
10. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств / Е.А. Ушкалова, Э.А. Коровякова // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С. 84–88.
11. Юрьев К.Л. Силимарин: эффекты и механизмы действия, клиническая эффективность и безопасность. Часть I. Эффекты и механизмы действия / К.Л. Юрьев // Украинский медицинский часопис. – 2010. – № 2 (76). – С. 71–75.
12. Bell L.N. Epidemiology of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury / L.N. Bell, N. Chalasani // Seminars in Liver Diseases. – 2009. – Vol. 29 (4). – P. 337–347.
13. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting / C. Benichou // Journal of Hepatology. – 1990. – Vol. 11. – P. 272–276.
14. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors / H.U. Marschall, M. Wagner, G. Zollner, M. Trauner // Molecular pharmacology. – 2007. – Vol. 4 (6). – P. 895–910.
15. Day CP. NASH-related liver failure: one hit too many? / CP. Day // The American journal of gastroenterology. – 2002. – Vol. 97 (8). – P. 1872–1874.
16. Kren V. Silybin and silymarin – new effects and applications / V. Kren, D. Walterova // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2005. – Vol. 149 (1). – P. 29–41.
17. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1 / S. Luper // Alternative Medicine Review. – 1998. – Vol. 3 (6). – P. 410–421.
18. Polson JE. Hepatotoxicity due to antibiotics / JE. Polson // Clinical Liver Diseases. – 2007. – Vol. 11 (3). – P. 549–561.
19. Post-White J. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum) / J. Post-White, E.J. Ladas, K.M. Kelly // Integrative Cancer Therapies. – 2007. – № 6 (2). – P. 104–109.
20. Tamayo C. Review of clinical trials evaluating safety and efficacy of milk thistle (Silybum marianum [L.] Gaertn.) / C. Tamayo, S. Diamond // Integrative Cancer Therapies. – 2007. – № 6 (2). – P. 146–157.
21. Weinstein W.M. Clinical Gastroenterology and Hepatology / W.M. Weinstein, C.J. Hawkey, J. Bosch. – Elsevier, 2005. – 1191 p.
22. WHO monographs on selected medicinal plants (2002) Fructus Silybi Mariae / World Health Organization. – Geneva, 2002. – Vol. 2. – P. 300–316.
23. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease / H.J. Zimmerman // Clinical Liver Diseases. – 2000. – Vol. № 4 (1). – P. 73–96.

Статья поступила в редакцию 20.05.2013