

НЕАЛКОГОЛЬНА ЖИРОВА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

В.І. Вдовиченко, В.В. Кульчицький

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Зв'язок з авторами: В.В. Кульчицький – аспірант кафедри терапії №1 та медичної діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, тел. +38 066 39 11 892; E-mail: raist2009@yandex.ua

У статті проаналізовані результати обстеження пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та артеріальною гіпертензією, у яких визначався стан детоксикаційної функції печінки за допомогою 13 С метацетинового тесту та призначалося лікування, з врахуванням можливої конкуренції антигіпертензивних та гіпоглікемічних засобів у системі цитохрому Р-450. Встановлена відсутність достовірної кореляції між біохімічними показниками печінки та результатами 13 С метацетинового тесту, окрім протромбінового індексу. У пацієнтів із вираженими порушеннями детоксикаційної функції печінки виявлено гірші результати досягнення цільового АТ, ніж у осіб із збереженою функцією печінки. Встановлено, що призначення ліків, які не конкурують з ізоферменти цитохрому Р-450, є ефективнішим, ніж лікування, без урахування такої взаємодії.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, конкуренція медикаментів.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Вдовиченко, В.В. Кульчицкий

Львовский национальный медицинский университет имени Даниила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье проанализированы результаты обследования пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией, у которых определялось состояние детоксикационной функции печени с помощью 13 С метацетинового теста и назначалось лечение с учетом возможной конкуренции антигипертензивных и гипогликемических средств в системе цитохрома Р-450. Установлено отсутствие достоверной корреляции между биохимическими показателями печени и результатами 13 С ме-

тацетинового теста, крім протромбінового індекса. У пацієнтів з вираженими порушеннями детоксикаційної функції печінки виявлені худші результати досягнення цільового АД, ніж у осіб з збереженою функцією печінки. Встановлено, що призначення лікарств, не конкуруючих за ізоферменти цитохрома Р-450, є більш ефективним, ніж лікування без урахування такого взаємодіяння.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія, конкуренція медикаментів.

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CONCOMITANT ARTERIAL

V.I. Vdovychenko, V.V. Kultchytsky

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Examination data of patients with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension and revealed condition of detoxifying liver function using a 13 C-methacetin test have been analyzed in the article. Treatment was administered taking into account possible competition of antihypertensive and hypoglycemic agents in the cytochrome P-450 system. The absence of a reliable correlation between biochemical parameters of the liver and the results of a 13 C-metacetin test, in addition to the prothrombin index, has been established. Patients with severe impairment of detoxifying liver function have worse results in achieving the target blood pressure than those with a preserved liver function. It has been established that administration of drugs that do not compete for the cytochrome P-450 isoenzymes is more effective than treatment performed without considering such interaction.

Key words: type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, drug competition.

Вступ. Привертає увагу, що у значної кількості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) не вдається досягнути цільових рівнів АД, незважаючи на адекватну фармакотерапію [1]. При неможливості досягнення цільового АД спостерігається прискорений розвиток ураження органів-мішеней, що погіршує прогноз перебігу захворювання [2]. Обговорюються різні

причини резистентної АГ у пацієнтів: ожиріння, цукровий діабет (ЦД), метаболічний синдром, ендотеліальна дисфункція, ураження нирок, тощо. За даними досліджень, у пацієнтів із супутньою несерцевою патологією, що були резистентні до лікування АГ, найчастіше виявляли ЦД 2 типу – приблизно у 17,5% з досліджуваної вибірки.

Значення функції печінки як можливої причини рефрактерної АГ є мало вивченим, що і послужило причиною проведення цього дослідження.

Мета роботи.

Покращення ефективності лікування АГ у хворих на цукровий діабет 2 типу з урахуванням стану антитоксичної функції печінки та можливої конкуренції медикаментів у системі цитохрому Р-450.

Матеріали і методи.

Відбір хворих проводився на базі ендокринологічного відділення комунальної 4-ої міської клінічної лікарні та 1 і 2 терапевтичних відділень клінічної міської лікарні швидкої допомоги міста Львова. Дослідження пацієнтів проведені відповідно до директив Національного Комітету з етики наукових досліджень. Від усіх учасників одержано інформаційну згоду та вжиті заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

1. Наявність у пацієнта верифікованого ЦД 2 типу на підставі скарг, анамнезу хвороби, клінічної картини, лабораторних та інструментальних досліджень, консультації ендокринолога;
2. Наявність у пацієнта стійкої артеріальної гіпертензії, підтвердженої на підставі скарг, даних анамнезу хвороби, клінічної картини хвороби.

Дизайн проведеного дослідження складався з трьох етапів. На першому етапі вивчалася ефективність стандартної антигіпертензивної терапії у хворих на ЦД 2 типу, проведеної згід-

но уніфікованого клінічного протоколу [3]. До дослідної групи ввійшли 74 пацієнти з ЦД 2 типу та АГ, з них чоловіків було 30, жінок – 44. Віковий діапазон становив від 39 до 80 років, середній вік – $61 \pm 2,5$ років (табл. 1)

Таблиця 1.

Розподіл пацієнтів 1 групи по тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД 2 типу у роках	Кількість осіб
До 5 років	12 (16,22%)
5-10 років	25 (33,78%)
10-20 років	37 (50,0%)

Ефективність лікування оцінювалася на підставі досягнутого цільового артеріального тиску. Згідно Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань ВООЗ, терапевтичною метою було досягнення рівня систолічного артеріального тиску (САТ) <140 мм.рт.ст. і досягнення рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ) <90 мм.рт.ст [4]. Пацієнти отримували лікування АГ препаратами першої лінії антигіпертензивних засобів (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину (БРА), сечогінні, антагоністи кальцію). У дослідженні приймали участь пацієнти, які отримували як комбіновану антигіпертензивну терапію – 35 осіб, так і монотерапію – 39. Монотерапія призначалася пацієнтам із 1 ступенем АГ, де підйом АТ становив до 159/99 мм.рт.ст. Контрольну групу становили 20 осіб з АГ без ЦД.

Завданням 2 етапу дослідження було встановлення поширеності неалкогольної жирової хвороби печінки

(НАЖХП) та її клінічних форм (стеатозу, стеатогепатиту) у хворих на ЦД 2 типу і супутню АГ з уточненням стану детоксикаційної функції печінки шляхом виконання 13 С метацетинового дихального тесту. Для цього була відібрана група із 42 пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ, яким були проведені як загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, АлАТ, АсАТ, ліпідограма, коагулограма) так і УЗД печінки та метацетиновий дихальний тест.

Для оцінки стану детоксикаційної функції печінки використовувався 13 С метацетиновий дихальний тест. Принцип цього методу полягає у тому, що 13 С метацетин у печінці зазнає ферментативного деметилювання та декарбоксилування з участю системи цитохрому Р-450. Кінцевим продуктом метаболізму метацетину є СО₂, за інтенсивністю виведення якого з організму можна судити про функціональний стан гепатоцитів.

Дослідження проводилося наступним чином: пацієнт натще приймав 75 мг реактиву метацетину, розчиненого у фруктовому чаю. У ході тесту отримували десять дихальних проб: перша – до прийому реактива; потім шість проб впродовж першої години дослідження (кожні 10 хвилин); останні три проби впродовж другої години (кожні 20 хвилин).

За допомогою інфрачервоного спектрометра Iris Wagner будували графік кривої, по якому проводилася оцінка результатів дослідження. Стан детоксикаційної функції печінки оцінювався на підставі сумарної концен-

трації міченого 13 СО₂ на 120-ій хвилині дослідження [5].

Метацетиновий дихальний тест є одним із найкращих неінвазійних методик оцінки функції печінки, оскільки він є високочутливим і специфічним його становить більше 90%.

Обов'язковою умовою участі у дослідженні було виключення у пацієнтів алкогольної хвороби печінки, хвороби Вільсона-Коновалова, токсичних уражень печінки, вірусних гепатитів. Чоловіків було 20, жінок – 22. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив $58 \pm 2,3$ роки (табл.2).

Таблиця 2.

Розподіл пацієнтів 2 групи по тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД 2 типу у роках	Кількість осіб
До 5 років	5 (11,90%)
5-10 років	18 (42,86%)
10-20 років	19 (45,24%)

Завданням 3 етапу дослідження було дослідити ефективність лікування АГ у хворих на ЦД 2 типу з урахуванням можливості конкуренції антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів у системі цитохрому Р-450. З цією метою була відібрана дослідна група із 32 пацієнтів, віком від 44 до 76 років. З них чоловіків було 15, жінок – 17. Середній вік обстежуваних пацієнтів становив $63 \pm 2,7$ роки. Контрольну групу становили 74 особи з ЦД 2 типу і АГ, які лікувалися без урахування міжмедикаментозної конкуренції по системі цитохрому Р-450. Основна і контрольна дослідні групи були адекватні за віковим та гендерним складом (табл. 3).

Пацієнти основної групи були поділені на три підгрупи, в залежності від цукрознижуючих препаратів, які вони приймали.

Таблиця 3.

Цукрознижуючі препарати, які приймали пацієнти 3 групи

Лікування ЦД	Кількість пацієнтів
Інсуліни	12
Бігуаніди	10
Препарати сульфонілсечовини	10

Основним принципом лікування було застосування у хворих на ЦД 2 типу та АГ антигіпертензивних та гіпоглікемічних препаратів, які метаболізують через різні ізоферменти цитохрому Р-450. У нашому дослідженні розглядалися 4 основні ізоферменти, які здійснюють метаболізм антигіпертензивних та гіпоглікемічних препаратів, а саме СYP 3A4,5,7, СYP2C9, СYP1A2, СYP2D6.

Критерієм призначення препаратів була відсутність їх взаємодії через ізоферменти цитохрому Р-450. Метаболізм препаратів у системі цитохрому Р-450 визначався на основі таблиці Флокхарта, розробленої вченими університету Індіани [6]. Лікування проводилося з урахуванням відсутності взаємодії антигіпертензивних та цукрознижуючих препаратів шляхом порівняння з Р450 Drug Interaction Table Flockhart Table.

Зокрема, пацієнтам, що приймали інсулін (метаболізм через СYP 1A2) призначався валсартан у дозі 80 мг (метаболізм через СYP 2C9) і діуретик індапамід 2,5 мг (метаболізм через СYP 3A4) на добу. Пацієнти, лікувальні по-

хідними сульфонілсечовини (метаболізм через СYP 2C9) приймали інгібітор АПФ раміприл у дозі 5 мг (метаболізм через СYP3A4) та індапамід 2,5 мг на добу. Оскільки бігуаніди не метаболізують у печінці, їх призначали із сартанами та інгібіторами АПФ, незалежно від метаболізму останніх. Пацієнтам, лікувальним метформіном (метаболізм через нирки) один раз на добу призначали ввечері 1 таблетку валсартану у дозі 80 мг (метаболізм через СYP 2C9) та лерканідипін (метаболізм через СYP3A4) – 10 мг 1 раз на добу (ввечері).

Результати та їх обговорення.

Середній показник систолічного артеріального тиску у пацієнтів, які лікувалися за стандартними антигіпертензивними протоколами, достовірно зменшився з $145 \pm 2,87$ мм.рт.ст, на початку лікування, до $136,34 \pm 2,11$ при виписці (табл. 4). Середній показник діастолічного артеріального тиску (ДАТ) – з $85,79 \pm 2,29$ мм.рт.ст до $81,5 \pm 1,8$ при виписці.

Таблиця 4.

Динаміка середніх показників артеріального тиску на фоні стандартної антигіпертензивної терапії пацієнтів 1 групи

Показник	До лікування	Після лікування	Достовірність
САТ	$145 \pm 2,87$	$136,34 \pm 2,11$	$P < 0,05$
ДАТ	$85,79 \pm 2,29$	$81,5 \pm 1,8$	$P < 0,05$

Загалом із 74 досліджуваних пацієнтів цільового АТ (рівня САТ < 140 мм рт.ст. і ДАТ < 80 мм рт.ст.) було досягнуто у 33 осіб, що становить 44,6 % від загальної кількості спостережень.

Досягнення цільового АТ пацієнтів 1 групи залежно від тривалості ЦД 2 типу, наведені у таблиці 5.

Таблиця 5.

Досягнення цільового АТ пацієнтів 1 групи залежно від тривалості ЦД 2 типу

Тривалість ЦД	Загальна кількість пацієнтів	Кількість хворих з досягнутим цільовим АТ	%
До 5 років	12	8	66.67
5-10 років	25	15	60.0
10-20 років	37	17	45.95

Як видно із таблиці 5, у пацієнтів, що довготривало хворіють ЦД (5 років і більше), процентне значення досягнутих цільових рівнів АТ є оберненим до тривалості ЦД 2 типу. Тобто, чим довше пацієнти хворіли на ЦД 2 типу, тим меншим був процент досягнутого цільового АТ у досліджуваній вибірці. Тому найвищі рівні досягнутого цільового АТ були зареєстровані у пацієнтів з тривалістю ЦД 2 типу до 5 років – 66.6 %. В осіб з тривалістю ЦД 5-10 та 10-20 років вони становили 60 і 45,9% відповідно.

Представляє інтерес залежність ефективності лікування АГ при ЦД 2 типу від медикаментозних засобів. Із

74 пацієнтів 1 групи, що лікували АГ при ЦД, 39 осіб отримували монотерапію. Цільових значень АТ досягнуто у 16 (41,03 %) з них.

Як видно з табл. 6 найефективнішими препаратами для монотерапії АГ при ЦД 2 типу виявилися блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) та інгібітори АПФ (80% та 38,5% досягнутого цільового АТ у субвибірках пацієнтів, що приймали ці препарати).

Група із 35 пацієнтів отримувала комбіновану антигіпертензивну терапію. Цільових значень досягнуто у 17 (48,57%) чоловік.

Ефективними комбінаціями препаратів для зниження АТ у пацієнтів з ЦД 2 типу виявилися поєднання комбінації БРА з сечогінними (100 % досягнутого цільового АТ), інгібіторів АПФ з сечогінними та антагоністами кальцію (45 % і 41,6 % досягнутого цільового АТ відповідно). Результати лікування у цих субвибірках наближені до результатів лікування у контрольній групі, $p < 0.05$.

В результаті виконання 13-С метацетинового дихального тесту було встановлено, що у 38 із 42 пацієнтів 2 групи з ЦД 2 типу та АГ, які приймали участь у дослідженні, були виявлені порушення антитоксичної функції печін-

Таблиця 6.

Аналіз ефективності монотерапії антигіпертензивними засобами пацієнтів 1 групи

Група препаратів	К-ть пацієнтів, що приймали дану групу препаратів	К-ть пацієнтів, у яких досягнуто цільового АТ	% у субвибірці осіб з досягнутим цільовим АТ
Інгібітори АПФ	26	10	38,46
БРА	5	4	80,0
Інші	8	2	25,0

**Аналіз ефективності комбінованої антигіпертензивної терапії
пацієнтів I групи**

Група препаратів	Кількість пацієнтів, що приймали дану групу препаратів	Кількість пацієнтів з досягнутим цільовим АТ	% у субвибірці осіб з досягнутим цільовим АТ
Інгібітори АПФ + сечогінні	20	9	45,0
БРА+сечогінні	3	3	100,0
Інгібітори АПФ + антагоністи Са	12	5	41,67

ки різного ступеня вираженості. Зокрема, у 24 (57,4%) обстежуваних пацієнтів з ЦД 2 типу і супутньою артеріальною гіпертензією, виявлено помірне порушення детоксикаційної функції печінки, а у 14 (33,33%) діагностовано виражене порушення цієї функції.

Таким чином, у 90,5% пацієнтів з ЦД 2 типу та АГ, що обстежувалися за допомогою 13-С метацетинового дихального тесту, були виявлені порушення функціонального стану печінки. Отримані результати відповідають статистичним даним поширеності НАЖХП у пацієнтів з ЦД 2 типу.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася на підставі кореляційного аналізу за критерієм Пірсона з метою виявлення існування взаємозв'язку між результатами 13-С метацетинового тесту та біохімічними показниками печінки. На основі проведеної обробки отриманих результатів встановлено відсутність достовірного зв'язку між результатами дихального тесту та рівнем біохімічних показників печінки: трансаміназ (АлАТ, АсАТ), загального білірубину, ліпідного складу крові, протромбінового часу.

Отримані результати відповідають даним міжнародних досліджень: згідно даних літератури, виразність синдрому цитолізу не корелює зі ступенем гістологічних змін у печінці, що і було продемонстровано в дослідженні пацієнтів з нормальною активністю трансаміназ і ознаками стеатозу за даними УЗД, де в 59% випадків при проведенні біопсії був виявлений неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) [7].

Достовірно ($p < 0,01$) виявлений негативний зв'язок між значенням метацетинового тесту та рівнем протромбінового індексу (ПІ) ($r = 0,463$). При зростанні значень дихального тесту (збережена антитоксична функція печінки) знижуються значення ПІ і навпаки, при зниженні даних метацетинового тесту, що свідчить про порушену детоксикаційну функцію печінки, зростають значення ПІ. Це дозволяє застосовувати значення ПІ як допоміжний показник для непрямой оцінки стану детоксикаційної функції печінки.

Усім пацієнтам було виконано УЗД печінки. У 17 пацієнтів виявлений стеатоз печінки, у 19 – стеатогепатит.

У 6 пацієнтів по результатах УЗД не було діагностовано НАЖХП (табл. 8).

З 42 пацієнтів із ЦД 2 типу та АГ, у яких проводилося дослідження детоксикаційної функції печінки, цільових рівнів АТ було досягнуто у 20 осіб, що становить 47,6% від загальної кількості досліджуваної вибірки. Залежно від результатів УЗД ОЧП і виявлених форм ураження печінки значення досягнутого цільового АТ розподілилися наступним чином: у пацієнтів зі стеатозом було досягнуто цільових рівнів АТ у 9 осіб із 17 (52,9%), у хворих зі стеатогепатитом – в 7 осіб з 19 (36,8%). Одночасно в осіб із здоровою за результатами УЗД печінкою, які бу-

ли контрольною групою, цільового АТ досягнуто у 4 осіб із 6 – (66,6% вибірки). Різниця показників між основною і контрольною групою є достовірною, $p < 0,05$.

Нас цікавила ефективність досягнення цільового АТ у пацієнтів дослідної групи, які отримували лікування з урахуванням можливої конкуренції ліків у системі цитохрому Р-450. Встановлено, що у 24 з 32 пацієнтів основної групи (75%) було досягнуто цільових рівнів АТ (табл. 9). В контрольній групі цільового АТ досягнуто у 33 із 74 (49,59% групи контролю).

З даних таблиці 10 видно, що у пацієнтів основної групи, в залежності

Таблиця 8.

Цільові рівні АТ у пацієнтів 2 групи відповідно до клінічної форми НАЖХП згідно даних УЗД

Форма ураження печінки	Кількість пацієнтів	Досягнутий цільовий АТ, n	% досягнутого АТ
Стеатоз	17	9	52,94
Стеатогепатит	19	7	36,84
Здорова печінка	6	4	66,67

Таблиця 9.

Досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів 3 групи

Група пацієнтів	Загальна кількість	Кількість досягнутого цільового АТ	% досягнутого цільового АТ	Достовірність різниці p
Основна	33	24	75,0	p < 0,05
Контрольна	74	33	49,59	

Таблиця 10.

Вплив тривалості ЦД на результати лікування пацієнтів 3 групи

Тривалість ЦД	Кількість пацієнтів основної групи	Кількість пацієнтів контрольної групи	Цільовий АТ, основна група	Цільовий АТ, контроль
До 5 років	4	12	4 (100%)	8 (66,67%)
5-10 років	13	24	11 (84,62%)	15 (62,50%)
10-20	15	38	9 (60,0%)	17 (44,74%)

від тривалості ЦД 2 типу, досягнуто цільових показників АТ – до 5 років – у 100 % піддослідних, 5-10 років – 84,62%, 10-20 років – 60,0%. Достовірність різниці показників між основною та контрольною групами $p < 0,05$.

Висновки

1. Ефективність стандартного лікування АГ при ЦД 2 типу дозволяє досягти цільового рівня АТ лише у 44,6% пацієнтів. Перевагу має застосування комбінації інгібіторів АПФ або БРА з сечогінними препаратами.

2. 13 С метацетиновий дихальний тест дозволяє виявити різні клінічні варіанти НАЖХП, такі як стеатоз, стеатогепатит. Чутливість біохімічних показників виявляється ненадійною у визначенні клінічних форм НАЖХП, окрім протромбінового індексу, значення якого обернено показникам метацетинового тесту (при погіршенні

функції печінки протромбіновий індекс зростає), $p < 0,01$.

3. У пацієнтів з вираженими порушеннями антитоксичної функції печінки гірші результати досягнення цільового рівня АТ (при стеатозі цільового АТ досягнуто у 52,94% пацієнтів, стеатогепатиті – у 43,75%), $p < 0,05$.

4. Урахування ризику конкуренції призначених препаратів у ході метаболізму в системі цитохрому Р-450 дає кращий результат у досягненні цільового АТ ніж лікування, проведене без такого урахування: 75% і 44,6% відповідно ($p < 0,05$).

5. Ефективність лікування АГ при ЦД 2 типу залежить від клінічної форми НАЖХП, важкості порушення детоксикаційної функції печінки, та конкуренції ліків у ході метаболізму в системі цитохрому Р-450.

Література

1. Václavík J, Sedlák R, Plachý M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P.1069–1075.
2. Hanus K.M. Relationship between gender and clinical characteristics, associated factors, and hypertension treatment in patients with resistant hypertension // *Kardiologia Polska*. – 2017. – Vol. 75(5). – P. 421-431.
3. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна нАсАТанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії» // www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120524_384.html
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens* – 2013. – Vol. 31. – P. 1925-38.
5. Аксентійчук Х.Б. Результати заСАТосування 13-С метацетинового тесту в хворих на цукровий діабет 2 типу у поєднанні з різними формами неалкогольної жирової хвороби печінки // *Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина»*. – 2013. – N1. – С. 16-20.
6. Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007). Електронний ресурс. – <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
7. Fracanzani AL. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes // *Hepatology* – 2008. – Vol. 48(3). – P. 792-798.