

## Побочное действие лекарственных средств на печень

Д.м.н., проф. К.Г. ГУРЕВИЧ<sup>1\*</sup>, Ю.Б. БЕЛОУСОВ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

### Side effects of pharmaceutical products in the liver

K.G. GUREVICH<sup>1</sup>, YU.B. BELOUSOV<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «A.I. Evdokimov Moscow Medical Stomatological Institute», Russian Health Ministry; <sup>2</sup>State budgetary educational institution of higher professional education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Russian Health Ministry, Moscow

**Проанализированы частые, имеющие существенное клиническое значение побочные эффекты лекарственных средств на печень. Предложен алгоритм врачебных действий при выявлении побочных эффектов.**

*Ключевые слова:* печень, побочное действие лекарственных средств.

**This paper was designed to report the results of analysis of the clinically significant side effects of pharmaceutical products in the liver. The algorithm of practical medical activities to cope with the adverse reactions is proposed.**

*Key words:* liver, side effects of pharmaceutical products.

Наиболее часто нежелательные реакции органов желудочно-кишечного тракта в ответ на лекарственную терапию развиваются со стороны печени. Это связано как с прямым повреждающим действием лекарственных веществ (ЛВ) или их метаболитов на печень (из-за того, что большинство ЛВ метаболизируются печенью), так и с опосредованным повреждением органа, например при развитии реакций гиперчувствительности [1].

При госпитализации пациентов старше 40 лет до 5% случаев желтухи (табл. 1) и 25% случаев печеночной недостаточности связаны с гепатотоксическим действием ЛВ. Различают гепатотоксические препараты прямого (алкоголь, парацетамол) и непрямого действия (антиметаболиты, тетрациклины, анаболики), которые влияют на гепатоциты через процессы регуляции, метаболизма и др. Также токсическое воздействие ЛВ на печень может быть связано с реакциями идиосинкразий, которые обусловлены длительностью терапии, превышением терапевтических доз, индивидуальной непереносимостью ЛВ [2].

Перечень препаратов, вызывающих поражение печени, в 2010 г. насчитывал около 1000 наименований. Чаще лекарственные поражения печени встречаются у женщин, во время беременности, у новорожденных и пожилых. Заболевания почек и некоторые системные заболевания повышают вероятность развития токсических поражений печени при лекарственной терапии [3, 4].

Диагностика лекарственного поражения печени (ЛПП) может представлять определенные трудности. Это связано с отсутствием специфических кли-

нических и морфологических признаков, указывающих на лекарственную этиологию поражения печени, а также четкой зависимости доза—ответ (за исключением отдельных лекарственных средств, например, парацетамола). Кроме того, под влиянием одного лекарственного препарата могут возникать разные клинические и морфологические варианты поражения печени. Лабораторно ЛПП подтверждается повышением аланинаминотрансферазы (АлАТ) более чем в 3 раза, щелочной фосфатазы (ЩФ) более чем в 2 раза или общего билирубина более чем в 2 раза в сочетании с повышением АлАТ или ЩФ [5].

#### ЛПП при применении традиционных ЛВ

Термин «галотановая печень» стал нарицательным. ЛПП чаще возникают при энтеральном применении ЛВ, что связано с особенностями кровоснабжения печеночной ткани и метаболизма в ней лекарственных препаратов [1].

Клинические и морфологические варианты лекарственного повреждения печени разнообразны — от незначительного повышения активности аминотрансфераз до фульминантного гепатита и цирроза [6].

Острый гепатоз и некроз гепатоцитов может развиваться под влиянием амфотерицина, кетоконазола, многих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), галотана, изониазида, фенитоина. Хронический гепатоз могут вызывать иони-

\*e-mail: kguREVICH@mail.ru

Таблица 1. ЛВ, вызывающие развитие желтух

ЛВ	Механизм развития
Галотан, ингибиторы моноаминоксидазы, изониазид	Гепатит
Допегит	Гепатит или гемолиз
Хлорпромазин, фенитиазиды, имипрамин, амитриптилин, иприндол, бензодиазепины, фенилбутазон, индометацин, римфапацин, этамбутол, пиразинамид, эритромицин, ампициллин, сульфаниламиды, нитрофураны, хлорпропамид, толбутамид	Холестаза и гепатит
Тетрациклины	Гепатотоксичность
Контрацептивы	Холестаза
Метотрексат	Цирроз
Оксифенитиазин	Хронический активный гепатит
Пенициллин, цефалоспорины, инсулин, хлорпропамид	Гемолиз

Таблица 2. Побочное действие ЛВ на печень [1]

Тип реакции	ЛВ
Хронический гепатит	Ацетаминофен, тетрациклины, ацетилсалициловая кислота
Хронический активный гепатит	Допегит, сульфаниламиды, нитрофураны, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, изониазид
Холестаза	Метилпрогестерон, хлорпромазин, тиоурацил, парааминосальциловая кислота (ПАСК)
Гранулематозный гепатит	Фенилбутазон, сульфаниламиды, аллопуринол, дилантин, гидралазин, галотан, допегит, прокаинамид
Факультативный гепатит	Ацетаминофен, рифампицин+изониазид
Тромбоз печеночных вен	Контрацептивы
<i>Pelants hepatica</i>	Анаболические стероиды, контрацептивы
Острая интермиттирующая порфирия	Барбитураты
Холестаза	Клофибрат
Цирроз	Оральные гипогликемические средства, алкоголь
Формирование опухоли	Контрацептивы, анаболические стероиды

азид, галотан, метилдопа, диклофенак. Холестаза иногда наблюдается при применении эстрогенов, ко-амоксиклава, пироксикама, анаболических стероидов, псевдохолестиаз — цефтриаксона, фиброз печени — метотрексата, передозировке витамина А.

При лечении НПВС могут развиваться разные формы поражения печени (холангиолитический и паренхиматозный гепатит) разной степени тяжести: от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до тяжелого летального токсического гепатита [7, 8].

Наиболее часто встречаются поражения печени при применении фенилбутазона (особенно в больших дозах), индометацина и ацетилсалициловой кислоты (в первую очередь у детей). Из новых средств большей гепатотоксичностью обладают фепразон (1 случай на 11 300 больных), сулиндак, бенноксапрофен, фенклофенак (1 случай на 34 000—69 000 пациентов), флурбипрофен, диклофенак, азапропазон, дифлунисал (1 случай на 10 000—21 800 пациентов), пироксикам (1 случай на 760 000 больных). Для профилактики необратимых поражений печени рекомендуется при длительном лечении ревматоидного артрита исследовать в динамике уровень ЩФ и острофазовых белков [1—3].

Гепатотоксическим действием потенциально обладают фторхинолоны и макролиды.

Как и все другие лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, ингибиторы ГМГ-КоА-

редуктазы могут оказывать неблагоприятное воздействие на ее функцию, в частности, вызывать холестатические изменения или повышение активности аминотрансфераз. Критерием гепатотоксичности принято считать повышение активности аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем при двух измерениях подряд. В большинстве случаев эти нарушения возникают в первые три месяца лечения [4].

Антагонисты  $H_2$ -рецепторов обладают потенциальным гепатотоксическим действием. Один из препаратов данной группы (оксметидин) был снят с производства из-за наличия выраженных гепатотоксических эффектов. В настоящее время аналогичный вопрос рассматривается относительно другого  $H_2$ -блокатора эбротидина. Другие антагонисты  $H_2$ -рецепторов достаточно редко вызывают гепатотоксические эффекты. Так, при применении циметидина лишь в 1 случае из 300—600 тыс. зарегистрировано влияние на уровень печеночных ферментов. Следует иметь в виду влияние  $H_2$ -блокаторов на печеночный метаболизм: препараты ингибируют систему цитохрома P-450, что может замедлять метаболизм многих ЛВ, повышать их токсичность [9].

Основные побочные действия ЛВ на печень представлены в табл. 2, наиболее значимые гепатотоксические препараты — в табл. 3.

Таблица 3. ЛВ, гепатотоксические свойства которых доказаны и значимы в клинической практике [1]

ЛВ	Частота встречаемости побочных эффектов	Механизм	Примечание
<b>НПВС:</b>			
ацетилсалициловая кислота	0,1—0,5%	Диффузная дегенерация клеток печени, гепатоз обусловлены метаболитами	Вероятность развития повышается: — при концентрации препарата в плазме крови более 250 мг/л; — у молодых пациентов с артритом, системной красной волчанкой (СКВ), ревматизмом, гипоальбуминемией; — у детей
диклофенак	180 смертельных случаев, зарегистрированных в США	Острый некроз печени, хронический гепатоз, идиосинкразия	Вероятность повышается: — у женщин с остеоартритом; — при регулярном приеме препарата не менее 6 мес; — при невирусных поражениях печени
ибупрофен	Редко	Гепатоцеллюлярная токсичность, идиосинкразия	Поражения печени при дозе препарата менее 600 мг/сут не отмечались
парацетамол	В зависимости от дозы	Холестатический гепатоз, некроз печени, появление токсических метаболитов при передозировке	Поражение печени у взрослых отмечено при суточной дозе более 10 г
фенилбутазон	0,25%	Гранулематозный гепатоз, некрозы с холестазом или стеатозом печени, аллергическая гепатотоксичность	В 50% случаев наблюдаются аллергические реакции, летальный исход наблюдается в 12% случаев
<b>Антиаритмики:</b>			
амиодарон	Редко — гепатит, часто — гепатомегалия	Гепатомегалия, фиброз, цирроз, печеночная недостаточность, симптомы, похожие на алкогольный гепатит	Наблюдается резкое повышение аспарагиновой аминотрансферазы (АсАТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови. Часто отмечаются: периферическая нейропатия, синеватый цвет кожи, изменения функции щитовидной железы через 4—6 мес терапии. В тяжелых случаях наблюдаются желтуха, асцит, печеночная энцефалопатия
хинидин	Редко	Гранулематозный гепатит, холестатическое поражение печени	Наблюдается гепатит вместе с высокой температурой, крапивницей, тромбоцитопенией через 6—12 сут после начала терапии
<b>Антибиотики:</b>			
цефалоспорины	1—10%	Легкие гепатотоксические эффекты	Наблюдается преходящее повышение трансаминаз и ЩФ крови, иногда — удлинение протромбинового времени
эритромицин	10—30% гепатотоксичность, 1—2% желтуха	Смешанная цитотоксически-холестатическая желтуха, поражение желчных протоков, идиосинкразия	Желтуха чаще наблюдается у взрослых, обычно сопровождается анорексией, тошнотой, лихорадкой. Часто отмечается эозинофилия
хинолоны	Редко	Холестатическая желтуха, гепатит	Печеночная дисфункция при применении бензилпенициллина отмечается только у лиц с аллергическими заболеваниями, ампициллина, амоксициллина — с повышенными показателями трансаминаз крови. Чаще желтуха развивается у пожилых. В отдельных случаях β-лактамы антибиотики могут вызывать холестаза
пенициллины	Бензилпенициллин — редко	Холестатическая желтуха	
сульфаниламиды	0,5—1% холестатическая желтуха	Подострые некрозы печени, цирроз, гранулемы, воспалительные инфильтраты, хронически активный гепатит, идиосинкразия	Симптомы обычно появляются внезапно на 5—14-е сутки терапии (лихорадка, анорексия, тошнота, темная моча, гепатомегалия, поражение костного мозга и печени). Риск выше у лиц с медленным ацелированием
тетрациклины	Редко	Микровезикулярный стеатоз, гепатотоксичность	Риск повышается: — при дозе более 1,5 г/сут внутривенно; — во время беременности и лактации; — при почечной недостаточности. Проявления — головная боль, шок, геморрагии
<b>Противодиабетические средства:</b>			
производные сульфонилмочевины	Отдельные случаи	Гепатит, холестаза, гранулемы	—

Таблица 4. Лекарственные растения с потенциальной гепатопротективной активностью

Растение	Применение	Исследование	Действующее вещество	Примечание
Зеленый чай ( <i>Camelia sinensis</i> )	Отравления гепатотропными ядами	Нерепрезентативные клинические исследования и эксперименты на животных	Алкалоиды (кофеин и др.), полифенолы	Увеличивает активность глюкоронидазии, фаза II метаболизма ксенобиотиков
	В качестве антиоксиданта	Эксперименты на животных		
	Вирусный гепатит	Нерепрезентативные клинические исследования		
	Детоксикация	Эксперименты <i>in vitro</i>		
Имбирь ( <i>Curcuma longa</i> )	Профилактика рака печени	Эксперименты на животных	Куркумин (0,3–5,4% в экстрактах), тумерон, атлантон	Клинически активность не подтверждена
	Отравление гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и <i>in vitro</i>		
Лакричник, солодка ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> )	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и нерепрезентативные клинические исследования	Глициновая кислота, флавоноиды, кумарины, фитостеролы	В больших дозах вызывает синдром псевдоповышения альдостерона (артериальная гипертензия, задержка натрия и воды почками). Активирует фазу I печеночного метаболизма за счет воздействия на цитохром P-450
	Вирусные гепатиты	Эксперименты на животных		
Пирориза ( <i>Picrorhiza kurroa</i> )	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных и <i>in vitro</i>	Пикрозидин, куткин	Токсическая доза превосходит терапевтическую не менее чем в 10 раз
	Вирусные гепатиты	Эксперименты <i>in vitro</i> и клиническое исследование у 15 пациентов		
Расторопша, молочный чертополох ( <i>Silybum marianum</i> )	Отравления гепатотропными ядами	Эксперименты на животных	Сибиллин (в стандартизованных экстрактах 70–80%), силимарин (не растворим в воде), силидианин, силичристин	Наиболее изученное растение, имеется более 450 публикаций. Несмотря на это, доказательства эффективности носят предварительный характер
	Отравления грибами	Клиническое исследование на 18 пациентах		
	Гепатопротекция после приема алкоголя	Неконтролируемое клиническое исследование		
	Нормализация уровня ферментов печени при хроническом гепатите	Клинические исследования с 20 и 36 пациентами		
	Алкогольный гепатит	116 пациентов с морфологической верификацией диагноза		
Цирроз печени	Клиническое исследование на 170 пациентах			

Один препарат способен вызвать несколько видов ЛПП. Так, под влиянием допамина возможно развитие фульминантного гепатита и хронического активного гепатита.

#### Гепатотоксическое действие лекарственных средств растительного происхождения

Средства растительного происхождения также достаточно часто оказывают побочные воздействия на печень, которые могут носить и позитивный характер. Например, идея использовать некоторые растения как источник антиоксидантов и флавоноидов в качестве гепатопротекторов является достаточно старой. Однако до настоящего времени метаанализ не подтвердил подобных эффектов ни у одного из растений [10]. Имеются отдельные клинические сообщения о применении тех или иных фитопрепаратов при заболеваниях печени. Они сумми-

рованы в обзоре, состоящем из двух частей [11, 12]. Перечень таких лекарственных растений с потенциальной гепатопротективной активностью представлен в табл. 4.

Результаты экспериментов на животных, *in vitro* и нерепрезентативных клинических исследований показали, что зеленый чай может обладать гепатопротективными свойствами при отравлении гепатотропными ядами. Также зеленый чай усиливает фазу II метаболизма ксенобиотиков в печени, что может способствовать их более быстрому выведению из организма [12]. В предклинических исследованиях показано наличие у веществ, содержащихся в шалфее, гепатопротективной активности [13].

Гепатотоксическое воздействие фитопрепаратов не является частым осложнением. По данным мониторинга, проведенного в США, частота встречаемости данного осложнения составляет

Таблица 5. Побочные эффекты растений на печень [16]

Растение	Побочный эффект	Действующее вещество
Александрийский лист ( <i>Cassia angustifolia</i> )	Гепатит	Сенозид
Валериана ( <i>Valeriana officinalis</i> )	Гепатит	Алкилирующие агенты
Дубровник ( <i>Teucrium chamaedrys</i> )	Гепатит, некроз печени	Флавоноиды
Жин Бу Хуан, плаун ( <i>Lycopodium serratum</i> )	Гепатит	Не известно
Зеленый чай ( <i>Camelia sinensis</i> )	Гепатит	Катехин
Кава-кава ( <i>Piper methysticum</i> )	Гепатит с последующим развитием цирроза печени и печеночной недостаточности	Не известно
Карликовый дуб ( <i>Larrea tridentate</i> )	Гепатит	Органические кислоты
Комбуча (чайный гриб)	Гепатит	Не известно
Мелисса болотная ( <i>Melissa pulegioides</i> )	Некроз печени	Пулегон
Мята болотная ( <i>Labiateae spp.</i> )	Некроз печени	Пулегон
Окопник лекарственный ( <i>Symphytum officinale</i> )	Печеночный веноокклюзивный синдром, аденома печени. Возможно развитие цирроза печени	Алкалоиды пиррилизидина
Омела ( <i>Viscum album</i> )	Гепатит	Не известно
Сассафрас ( <i>Sassafras albidum</i> )	Гепатит, рак печени	Сарфрол
Стеблелист ( <i>Cemicifuga racemosa</i> )	Гепатит, гепатотоксичность	Не известно
Хамелеон белый ( <i>Atractylis gummifera</i> )	Гепатит	Гуммиферин, атрактилат калия
Чистотел ( <i>Chelidonium majus</i> )	Гепатит	Не известно
Шлемник ( <i>Scutellara lateriflora</i> )	Некроз печени	Гликозиды

1:10 000—1:100 000 случаев [14]. Обычно гепатотоксическое воздействие фитопрепаратов сопряжено с развитием воспалительных процессов в печени, в которые вовлекаются все типы клеток. Для данного процесса характерно длительное течение, сохраняющееся и после отмены соответствующих препаратов. Возможно, это связано с вовлечением иммунных механизмов.

Частота встречаемости гепатотоксических эффектов лекарственных растений различна. Растения, наиболее часто вызывающие поражения печени, представлены в **табл. 5**. Обычно в клинической практике наиболее ранним маркером гепатотоксического действия фитопрепаратов является повышение уровня печеночных ферментов в крови [15].

Сообщается, что ива имеет свойства гепатотоксичности [17].

Кава обладает гепатотоксическим действием. Ее длительное применение может приводить к развитию гепатита, а в дальнейшем — цирроза печени и печеночной недостаточности [18]. Не следует употреблять каву лицам, имеющим заболевания печени. В США описаны 11 случаев развития токсического гепатита при употреблении кавы [19].

На основании анализа клинического применения мать-и-мачехи было сделано заключение, что данное растение не является безопасным при пероральном приеме [20]. Ее алкалоиды обладают канцерогенным и гепатотоксическим действием. Употребление мать-и-мачехи может привести к развитию гепатитов и некрозов печени [21].

Магнолия может вызывать развитие гепатитов [22].

Окопник исключен из списка лекарственных растений, разрешенных для внутреннего применения в медицине ряда стран (Германии, Франции, Великобритании и др.), в связи с небезопасным влиянием на печень и потенциальной канцерогенностью. Его гепатотоксические эффекты достоверно подтверждены [23].

Описаны случаи гепатотоксического действия александрийского листа. При его длительном применении повышается уровень печеночных ферментов в крови. Александрийский лист противопоказан лицам с заболеваниями печени [24].

Ряд авторов [25] сомневаются в наличии гепатотоксичных эффектов у экстрактов эхинацеи. Однако рекомендуется не сочетать экстракты эхинацеи с лекарственными препаратами, оказывающими побочное действие на функции печени, например кетоназолом, лефлуномидом, метотрексатом, изо니아зидом и др. [26].

Достаточно часто лекарственные растения воздействуют на печень, изменяя метаболизм других лекарственных средств. Подобные взаимодействия не всегда безопасны [27]. В **табл. 6** представлены данные о влиянии препаратов растительного происхождения на печеночный метаболизм, из которых следует, что спектр лекарственных взаимодействий фитопрепаратов широк и приводит к снижению профиля терапевтической безопасности других лекарственных средств [28].

Таблица 6. Влияние лекарственных растений на активность ферментов печени

Растение	На что влияет	Результат влияния	Лекарственные взаимодействия	Результат взаимодействия
Гинкго ( <i>Ginkgo biloba</i> ) [29]	CYP2C19, CYP3A2, CYP3A4	Активация или снижение активности	Дигоксин, омепразол, тразодон, варфарин, дигоксин	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Горький (испанский) апельсин, померанец ( <i>Citrus aurantium</i> ) [30]	CYP3A4	Ингибирование	Индинавир, декстрометорфан фелодипин	Повышение концентрации лекарственных средств в крови, снижение профиля терапевтической безопасности
Грейпфрут [31]	CYP3A4	Ингибирование	Кофеин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, саквинавир, терфенадин, цизаприд, фелодипин, нифедипин, нитрендипин, нисолдипин	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Дягиль, лудник ( <i>Angelica dahurica</i> ) [32]	CYP2E1, возможно CYP2E и CYP3A	Ингибирование	Толбутамид	Снижение клиренса
Женьшень ( <i>Panax ginseng</i> ) [33]	Цитохром P-450, изоформа неизвестна	Активация или снижение активности	Алкоголь, варфарин, дигоксин, фенелзин, женские половые гормоны, противогриппозная вакцина, литий	Снижение профиля терапевтической безопасности лекарственных средств, развитие побочных эффектов
Зверобой ( <i>Hypericum perforatum</i> ) [34]	P-гликопротеин	Конкурентное связывание, индукция активности	Верапамил, циклоспорин, дигоксин, индинавир	Снижение концентрации лекарственных веществ, ускорение их элиминации
	CYP3A4	Индукция	Симвастатин, аторвастатин, карбамазепин,	Снижение концентрации лекарственных веществ
	Другие изоформы цитохрома P-450	Возможно, индукция	Тобутамин, варфарин	Снижение терапевтической эффективности
Зеленый чай ( <i>Camelia sinensis</i> ) [35]	Глюкоронидаза	Активация	Не известны	Не изучен
Лакричник, солодка ( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) [36]	Цитохром P-450, возможно CYP3A4	Активация или ингибирование	Толбутамид	Не изучен
Перец ( <i>Piper nigrum et longum</i> ) [37]	CYP1A1, CYP1A2 или CYP2D6	Ингибирование	Пропранолол, теофиллин	Увеличение концентрации лекарственных средств
Расторопша ( <i>Silybum marianum</i> ) [38]	CYP3A4 и CYP2C9, возможно CYP2E1, CYP2C19, CYP1A2, CYP2A6	Ингибирование	Эритромицин, тестостерон, мефенитоин	Не известен
Чеснок ( <i>Allium sativum</i> ) [39]	Не известно, возможно CYP2D6	Не известен	Декстрометорфан, саквинавир, варфарин, хлорпропамид, парацетамол	Изменение концентрации препаратов, снижение эффективности терапии
Шалфей многокорневишный ( <i>Salvia miltiorrhiza</i> ) [40]	Не известно, возможно CYP2C9, CYP1A2 или CYP3A4	Возможно, ингибирование	Варфарин	Увеличение концентрации препарата, повышение риска развития кровотечений

ЛПП являются серьезной проблемой практического здравоохранения. Фактически врачи всех специальностей могут столкнуться с подобным осложнением применения ЛВ, что должно стимулировать определенную настороженность медицинского пер-

сонала. В ряде случаев для их лечения достаточно отменить препарат или снизить его дозу. Имеются сообщения об эффективности применения гепатопротекторов. Однако методы профилактики ЛПП, к сожалению, не разработаны.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Общая и частная клиническая фармакокинетика. М: Ремедиум 2006; 807.
2. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология 2011; 13 (2): 54—58.
3. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени. СПб: ВМедА 2002; 215.
4. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии и возможность ее коррекции. Фарматека 2012; 8: 37—44.
5. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология 2007; 9 (1): 16—21.
6. Васильев А.П., Ивлев А.С., Родин Ю.А. Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов. Рос журн гастроэнтерол и гепатол 1993; 3 (1): 56—60.
7. Полунина Т.Е., Васильев А.В., Фомичев В.И. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов. Тер архив 1994; 5: 79—80.
8. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность ОТС анальгетиков-антипиретиков для приема внутрь. Кач клин практ 2002; 4: 103—107.
9. Grattagliano I., Bonfrate L., Diogo C.V., Wang H.H., Wang D., Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury. World Gastroenterol 2009; 15 (39): 4865—4876.
10. Мараховский Ю.Х. Клиническая оценка потенциальных возможностей и ограничений гепатопротекторов. Рецепт 2005; 1: 42—50.
11. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. Altern Med Rev 1998; 3 (6): 410—421.
12. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 2. Altern Med Rev 1999; 4 (3): 178—189.
13. Hu Z., Yang X., Ho P.C.L., Chan S.Y., Heng P.W.S., Chan E., Duan W., Koh H.L., Zhou S. Herb-drug interactions. Drugs 2005; 66 (9): 1239—1282.
14. Hampson J.P., Harvey J.N. Postmarketing surveillance and black box warnings. JAMA 2002; 288: 956.
15. Willett K.L., Roth R.A., Walker L. Workshop overview: Hepatotoxicity assessment for botanical dietary supplements. Toxicol Sci 2004; 79 (1): 4—9.
16. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. Med J Aust 2002; 177 (8): 440—443.
17. Abebe W. Herbal medication: potential for adverse interactions with analgesic drugs. J Clin Pharm Ther 2002; 27 (6): 391—401.
18. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, st. John's wort, ginseng, Echinacea, saw palmetto and kava. Ann Int Med 2002; 136: 42—53.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products — United States, Germany, and Switzerland, 1999—2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51 (47): 1065—1067.
20. Klepser T.B., Klepser M.E. Unsafe and potentially safe herbal therapies. Am J Health Syst Pharm 1999; 56 (2): 125—138.
21. Hirono I., Mori H., Culvenor C.C. Carcinogenic activity of coltsfoot, Tussilago farfara. Gann 1976; 67 (1): 125—129.
22. Whiting P.W., Clouston A., Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. Med J Aust 2002; 177 (8): 440—443.
23. Stickel F., Seitz H.K. The efficacy and safety of comfrey. Public Health Nutr 2000; 3 (4A): 501—508.
24. Stickel F., Seitz H.K., Hahn E.G., Schuppan D. Liver toxicity of drugs of plant origin. Z Gastroenterol 2001; 39 (3): 225—232, 234—237.
25. Ang-Lee M.K., Moss J., Yuan C.S. Herbal medicines and perioperative care. JAMA 2001; 286 (2): 208—216.
26. Miller L.G. Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing of known or potential drug-herb interactions. Arch Int Med 1998; 158 (20): 2200—2211.
27. Dara L., Hewett J., Lim J.K. Hydroxycut hepatotoxicity: a case series and review of liver toxicity from herbal weight loss supplements. World J Gastroenterol 2008; 14 (45): 6999—7004.
28. Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б. Безопасность некоторых препаратов растительного происхождения. Фарматека 2006; 9: 65—70.
29. Sierpina V.S., Wollschlaeger B., Blumenthal M. Ginkgo biloba. Am Fam Physician 2003; 68 (5): 923—926.
30. Fugh-Berman A., Myers A. Citrus aurantium, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. Exp Biol Med (Maywood) 2004; 229: 698—704.
31. Уйскалова Е.А. Взаимодействие лекарственных средств с грейпфрутовым соком. Фарматека 2001; 8: 58—62.
32. Ishihara K., Kushida H., Yuzurihara M. Interaction of drugs and Chinese herb. J Pharmacol Pharmacol 2000; 52 (8): 1023—1029.
33. Coon J.T., Ernst E. Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. Drug Saf 2002; 25 (5): 323—344.
34. Mannel M. Drugs interactions with St John's wort: mechanisms and clinical implications. Drug Saf 2004; 27 (11): 773—797.
35. Bu-Abbas A., Clifford M.N., Ioannides C., Walker R. Stimulation of rat hepatic UDP-glucuronosyl transferase activity following treatment with green tea. Food Chem Toxicol 1995; 33 (1): 27—30.
36. Nishimura N., Naora K., Hirano H. Effects of Sho-saiko-to on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolbutamide in rats. J Pharm Pharmacol 1998; 50 (2): 231—236.
37. Bano G., Raina R.K., Zutshi U., Bedi K.L., Johri R.K., Sharma S.C. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41 (6): 615—617.
38. Sridar C., Goosen T.C., Kent U.M., Williams J.A., Hollenberg P.F. Silybin inactivates cytochromes P 450 3A4 and 2C9 and inhibits major hepatic glucuronosyltransferases. Drug Metab Dispos 2004; 32 (6): 587—594.
39. Gurley B.J., Garder S.F., Hubbard M.A. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. Clin Pharmacol Ther 2002; 72 (3): 276—287.
40. Cheng T.O. Warfarin danshen interaction. Ann Thorac Surg 1997; 67 (3): 894.