

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ****Е. Ю. Еремина (eue61@mail.ru), С. В. Сяткин***ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва», Саранск, Россия*

*В обзоре приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени (ЛПП) и ряд клинических наблюдений автора. Указаны факторы риска ЛПП, основные механизмы и клинические варианты поражения печени, а также принципы диагностики и лечения ЛПП у беременных.*

**Ключевые слова:** *лекарственные поражения печени, беременность, механизмы, клинические варианты, принципы диагностики, лечение.*

**DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PREGNANCY****E. Yu. Eremina, S. V. Syatkin***Chair of Propaedeutics of Internal Medicine Federal State Budgetary Academic Institution of Higher Education "N.P. Ogarev Mordovia State University", Saransk, Russia*

*The review presents up-to-date data on drug-induced liver diseases (DILDs) and a series of case studies accomplished by the author. It describes DILD risk factors, main mechanisms and clinical variants of liver injuries as well as the main principles of DILD diagnostics and treatment in pregnancy.*

**Keywords:** *drug-induced liver diseases, pregnancy, mechanisms, clinical variants, principles of diagnostics, treatment.*

Либерализация доступа населения к медикаментам при отсутствии адекватной оценки возможности побочных эффектов, увлеченность населения самолечением, лечением «по телевизору», Internet вкупе со многими другими объективными и субъективными факторами привела к росту числа осложнений лекарственной терапии. К ним прежде всего относятся разнообразные лекарственные поражения печени (ЛПП), число которых ежегодно увеличивается [1]. В общей медицинской практике они встречаются с частотой как минимум 1 случай на 1000 пролеченных пациентов, составляя 10% всех побочных реакций лекарственных средств [2, 3]. Однако истинная распространенность ЛПП представляется более высокой. Имеются данные о том, что около 40% всех случаев диагностированного гепатита обусловлены лекарственными препаратами, а среди пациентов в возрасте старше 40 лет более 50% случаев гепатита являются лекарственно-индуцированными [4, 5]. Очевидно, что часть неуточненных по этиологии гепатитов и циррозов также является следствием лекарственных поражений печени [6]. Наиболее часто ЛПП вызывают гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты и др. [7-12]. Выделяют 4 основных механизма патологического действия лекарств на печень [13, 14]: прямое токсическое действие на гепатоциты, токсическое действие метаболитов, иммуноаллергическое поражение печени, идиосинкразия.

Прямые гепатотоксические эффекты развиваются по цитолитическому, холестатическому

или смешанному вариантам с соответствующей клинической манифестацией. Они определяются дозой лекарственного средства, поэтому негативный эффект обычно предсказуем. Для оценки варианта прямых гепатотоксических эффектов лекарственных средств используют показатели сывороточных аланиновой трансаминазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также сывороточного железа, ферритина, холестерина, билирубина, желчных кислот в крови и др. [15].

ЛПП, связанные с токсическим действием метаболитов лекарственных средств, обычно непредсказуемы. В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома P450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов лекарственных средств. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинкразии.

Идиосинкразия – это индивидуальная генетически детерминированная непереносимость лекарственных средств, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на лекарства, либо образованием их высокотоксичных метаболитов в процессе биотрансформации [16-18]. 13-17% случаев острой печеночной недостаточности, развившейся в общей популяции, связаны именно с идиосинкразией на лекарственные средства [19, 20]. Генетическая предрасположенность объясняет

возможность повторного развития идиосинкразии при применении того же или аналогичного по структуре препарата. В исследовании M. Lucena и соавт. [21] продемонстрирована возможность повторного развития ЛПП не только при назначении лекарственных средств одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов.

Иммуноаллергические ЛПП протекают по типу гиперчувствительности замедленного типа. Характерно гранулематозное поражение печени в сочетании с системными проявлениями. Обычно они развиваются через 2-4 недели лечения НПВП, антииреодными, противосудорожными средствами, препаратами хинина. Клиническая симптоматика иммуноаллергических ЛПП многообразна: от умеренно активных до высокоактивных форм острого гепатита, с выраженной желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Процесс может приобрести аутоиммунный характер с образованием антиядерных и антимикросомальных антител – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита, при котором, в отличие от аутоиммунного гепатита, воспалительный процесс в печени может редуцироваться после отмены лекарственного препарата [22].

Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов. На сегодняшний день описаны лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаза, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит.

Лекарственный стеатоз печени обычно ассоциирован с амиодароном, синтетическими эстрогенами, антагонистами кальция, НПВП и глюкокортикоидами. Клинически он разнороден – от бессимптомного повышения трансаминаз до острой жировой дистрофии печени, которая развивается в 2-6% случаев. Лекарственный стеатогепатит регистрируется реже, обычно на фоне длительной терапии глюкокортикоидами, амиодароном, эстрогенами, аспирином, антагонистами кальция или аминохинолонами предрасположенных лиц (пациентов с диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией). Он связан с кумуляцией лекарств, которая обуславливает возможность прогрессирования стеатогепатита даже после отмены лекарственного препарата [23]. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть цирроз печени.

Гепатоцеллюлярный некроз может быть следствием прямого токсического действия лекарств или идиосинкразии. Его основными особенностями

являются, во-первых, развитие фульминантной печеночной недостаточности (описана при применении более 40 лекарственных средств, включая парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин), а, во-вторых, частое поражение других органов и систем. Системностью поражений характеризуются также митохондриальные печеночные цитопатии. Для них характерно развитие гипераммониемии, лактацидоза, гипогликемии, диспепсического синдрома и полинейропатии. Описывается связь митохондриальной цитопатии с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда и аналогов нуклеозидов [10].

К лекарствам, вызывающим развитие фиброза печени, относятся цитостатики (метотрексат), витамин А и другие ретиноиды, соединения мышьяка. Фиброзная ткань откладывается преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая нарушение кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени – нарушение функции гепатоцитов. Клиническим проявлением такого типа ЛПП является так называемая нецирротическая портальная гипертензия.

К ЛПП, связанным с поражением сосудов, относятся расширение печеночных синусоидов, пелиоз и веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда-Киари). Расширение синусоидов наблюдается при применении контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна. Пелиоз характеризуется образованием в печени крупных полостей, заполненных кровью. Развитию пелиоза способствуют пероральные гормональные контрацептивы, андрогены, анаболики, тамоксифен и даназол. Веноокклюзионная болезнь проявляется повреждением и тромбозом печеночных вен. Характеризуется увеличением и болезненностью печени, асцитом, спленомегалией при незначительной выраженности желтухи и цитолиза в начальной стадии (пероральные контрацептивы, азатиоприн, циклофосфан, облучение печени).

Наиболее распространенным (или, скорее, чаще диагностируемым) вариантом ЛПП является лекарственный гепатит. Он проявляется в нескольких клинических формах [24]:

1. Лекарственный гепатит, характеризующийся изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз.
2. Острый гепатит с желтухой.
3. Псевдохирургическая форма острого гепатита (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь).
4. Тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью.
5. Хронический лекарственный гепатит.

Острый лекарственный гепатит составляет до 28% от всех побочных эффектов лекарственных средств [25]. Развивается обычно через 5-8

дней от начала приема лекарственных средств, но может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Не зависит от дозы препарата. Клиника неотличима от острого вирусного гепатита. Безжелтушный период характеризуется неспецифическими симптомами: астенией, анорексией, тошнотой, адинамией, зудом кожи, артралгиями, повышением температуры. Позже могут возникать желтуха, потемнение мочи, увеличение печени в размерах и ее болезненность. При отмене препарата, вызвавшего гепатит, симптомы обычно постепенно исчезают. Однако при тяжелых реакциях клиника и даже летальные исходы могут наблюдаться после отмены лекарственного препарата.

Хронический лекарственный гепатит развивается при длительном приеме лекарственных средств, особенно на фоне уже имеющейся печеночной дисфункции. Он напоминает аутоиммунный гепатит, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Это же создает необходимость дифференциального диагноза с аутоиммунным вариантом ЛПП и аутоиммунным гепатитом [26].

Лекарственно-индуцированный холестаз обычно ассоциируется с эстрогенами, анаболическими стероидами, антибиотиками, НПВП, сартанами, статинами, глюкокортикоидами, каптоприлом, сульфаниламидами, некоторыми фитопрепаратами (большой чистотел, солодка). Он может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех редких случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока» [27].

Различают 3 основных механизма развития лекарственно-индуцированного холестаза: обструкция мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков; нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи; внепеченочная обструкция. В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно-индуцированного холестаза, выделяют также [27] воспалительный и застойный холестаз. В качестве клинических вариантов описаны «фенотиазиновый» и «стероидный» лекарственно-индуцированный холестаз [28]. В основе «фенотиазинового» холестаза – сочетание идиосинкразии и гиперчувствительности замедленного типа. Он характеризуется острым началом с лихорадкой, значительным повышением уровня трансаминаз и ЩФ. При отмене лекарственного препарата обычно наступает полное разрешение, но в редких случаях возможно прогрессирование в билиарный цирроз печени. Холестаз «стероидного» типа не сопровождается выраженным гепатоцеллюлярным воспалением. Для него характерно постепенное развитие с повышением уровня ЩФ, но активность трансаминаз обычно не изменяется.

Этот тип холестаза вызывают пероральные контрацептивы и метилтестостерон. Он развивается в среднем у 2% женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Прослеживается связь с внутripеченочным холестазом беременных: в случаях, когда холестаз наблюдался при беременности, он может потом возникать при приеме контрацептивов и, напротив, когда холестаз развивался при приеме пероральных контрацептивов, он часто впоследствии встречается в период беременности.

В качестве возможных триггеров лекарственного онкогенеза в печени рассматриваются эстрогены, андрогены, гестагены, а также антигормональные препараты (даназол, ципротерона ацетат). Считается, что после 5 лет использования пероральных контрацептивов риск возникновения аденом печени возрастает в 116 раз. Описаны случаи, когда прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов приводит к обратному развитию аденом, а беременность – к рецидивированию заболевания [10, 26].

Факторы риска ЛПП у разных категорий пациентов чрезвычайно многообразны [29-35]. К ним относятся потенциальная гепатотоксичность лекарственных средств, доза лекарства, полипрагмазия, нерациональные сочетания лекарств, являющиеся причиной 35% ЛПП, генетическая предрасположенность к ЛПП, обусловленная различиями активности ферментов печени, метаболизирующих лекарственные препараты, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и почек, перенесенная кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, способствующая ишемизации ткани печени, алкоголь, бедное животными белками питание, особенно сочетающееся с гипоальбуминемией, при которой меняется кинетика лекарств и др. Более часто ЛПП встречаются чаще у женщин, особенно в период беременности и менструации, а также у лиц старше 50 лет, поскольку у пожилых замедляется выведение лекарств из организма из-за снижения кровотока в печени и активности ферментов, инактивирующих лекарства. Имеется определенная специфика развития ЛПП у разных категорий пациентов: у женщин в постменопаузе печень особенно чувствительна к НПВП, у молодых пациентов – к парацетамолу и аспирину, у пожилых – к противотуберкулезным препаратам, нитрофуранам и антибиотикам.

Существенное значение в развитии ЛПП играет исходная патология печени [36]: стеатоз; наследственные гепатозы; поражение печени вирусами гепатитов В, С, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна-Барр, простого герпеса и др., особенно при наличии холестаза и печеночной недостаточности, которые способствует накоплению лекарственных средств и их метаболитов в печени.

Наиболее уязвимой группой риска по развитию ЛПП являются беременные женщины, особенно страдающие разными формами гестозов, жировым гепатозом, внутрипеченочным холестазом беременных, принимающие до наступления беременности пероральные контрацептивы и перенесшие процедуру экстракорпорального оплодотворения. Наблюдаемый за последние годы рост случаев ЛПП в период беременности обусловлен двумя основными факторами: во-первых, повышением нагрузки на печень с ослаблением ее дезинтоксикационной функции во время беременности, во-вторых, и это главное, значительным увеличением числа назначаемых беременным в современных условиях (подчас необоснованно или даже вследствие врачебных ошибок) лекарственных средств и БАДов. В литературе появились даже данные о том, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, – острая жировая печень беременных, в 21% случаев ассоциируется с приемом лекарств [36].

По нашим данным, чаще всего ЛПП (лекарственный гепатит) развивается на фоне предшествующей беременности гормональной терапии (эстрогенами, прогестероном и комбинациями гормональных препаратов), в т. ч. проводимой в рамках программы экстракорпорального оплодотворения. Проведенный анализ позволил сделать ряд выводов:

1. Любые, даже самые «безобидные», на первый взгляд, лекарственные средства, включая БАДы, витамины или поливитамино-минеральные комплексы, а также препараты железа, кальция, растительные средства и т. п., у беременной могут вызвать ЛПП. Вместе с тем осторожность врачей в плане развития ЛПП у данной категории пациентов, к сожалению, недостаточная. Об этом свидетельствует многообразие и поликомпонентность назначаемых схем лечения беременным, подчас совершенно необоснованно.

2. Малосимптомность или асимптомность клиники ЛПП с манифестацией на стадии выраженных нарушений функций печени.

2. Превалирование цитолитического биохимического синдрома с тенденцией к его прогрессированию.

3. Сохранение симптомов цитолиза после родоразрешения, требующее пролонгированной терапии (в т. ч. глюкокортикоидами).

4. Сложная дифференциальная диагностика вследствие атипичности клиники, частой коморбидности, необходимости выполнения множества исследований при невозможности проведения ряда высокоинформативных методов (КТ, МРТ, ЭРПХГ, биопсия печени и др.).

5. Необходимость ежедневного многокомпонентного мониторинга показателей функций пе-

чени и гемостаза, а также более частого мониторинга состояния плода.

6. Высокий риск развития или манифестации коагулопатии с нарастанием протромбинового времени и АЧТВ вследствие прогрессирования цитолиза на фоне гиперэстрогении, особенно на фоне дефицита витамина К.

7. Высокая вероятность фатальных для женщины и плода осложнений (прежде всего развития острой жировой печени беременных).

8. Сложности лечения, касающиеся, с одной стороны, необходимости назначения адекватных методов лечения, с другой – обеспечения безопасности беременной, течения беременности и состояния плода.

9. Необходимость своевременного принятия решения о досрочном родоразрешении или искусственном прерывании беременности и высокая степень ответственности, связанная с принятием данного решения.

10. Необходимость определения вида родоразрешения и способа анестезиологического пособия с учетом гепатотоксичности большинства анестетиков и высокой вероятности кровотечений и ДВС-синдрома.

11. Необходимость продолжения лечения в послеродовом периоде и его соотношение с кормлением ребенка грудью.

В значительной степени справиться с проблемой ЛПП у беременных можно было бы при соблюдении двух условий: снижение медикаментозной нагрузки на организм беременных с назначением лекарственных препаратов только по строгим показаниям; повышение осторожности врачей разных специальностей, работающих с беременными женщинами, в отношении их высокой предрасположенности к ЛПП.

Для диагностики ЛПП у беременных имеют значение данные анамнеза: перенесенные заболевания, перечень всех принимаемых во время беременности и до ее наступления лекарственных препаратов, изучение их состава, фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этих и других лекарств в прошлом, наличие факторов риска ЛПП. В случае проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения следует уточнить все принимаемые лекарственные препараты и их переносимость. Лекарственную этиологию поражения печени при отсутствии другой причины следует иметь в виду у беременных при применении любого, а тем более потенциально гепатотоксичного препарата, особенно если применяются сразу несколько лекарственных средств.

К биохимическим критериям диагностики ЛПП в популяции с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) относятся следующие [15, 29]: пятикратное превышение АлАТ от верхней гра-



ницы нормы (и более высокое); трехкратное превышение верхней границы нормы АлАТ (и более высокое) при одновременном двукратном повышении концентрации билирубина (и более высоким); двукратном превышении верхней границы нормы ЩФ (и более высоким), особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ). Иногда для определения связи применяемого лекарства или БАДа с ЛПП используются валидированные критерии Rousset – Uclaf (RUCAM) [37].

Однако для беременных перечисленные критерии не могут быть применены в полной мере. По нашему мнению, у данной категории пациентов любое превышение активности сывороточных трансаминаз, особенно сохраняющееся или же прогрессирующее при динамическом наблюдении при отсутствии других очевидных причин (вирусная инфекция, аутоиммунные заболевания, наследственные гепатозы и т. п.) следует расценивать как вероятное проявление ЛПП. При этом следует учитывать физиологические особенности биохимических показателей, характеризующих состояние печени у беременных, особенно в III триместре. Увеличение продукции эстрогенов и прогестерона у беременных ассоциируется с холемией, гиперлипидемией, увеличением содержания холестерина в желчи. С повышением объема циркулирующей крови и «эффектом разведения» связаны гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, снижение гемоглобина. Синтез ЩФ в плаценте приводит к ее 2-4-кратному повышению в крови беременной, особенно выраженному в III триместре (нормализуется через 3-6 недель после родов). В этих условиях наиболее значимыми биохимическими критериями поражения печени являются активность сывороточных трансаминаз, ГГТП и уровень билирубина.

Лечение ЛПП у беременных включает прежде всего отмену лекарства, вызвавшего ЛПП. Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния пациентки и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением уровней тромбоцитов и ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, протеинограмма, протромбин, фибриноген, АЧТВ и др.).

Критерии, позволяющие проводить необходимую лекарственную терапию «под прикрытием» при бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах трех норм, разработанные для общей популяции [27], не могут считаться приемлемыми для беременных. К сожалению, в настоящее время отсутствуют рандомизированные данные исследований, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов ЛПП и корректно оценить эффективность ге-

патопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени [10, 38].

Медикаментозная терапия ЛПП у беременных не имеет каких-либо особенностей и представлена глюкокортикоидами (по показаниям преднизолон в дозе до 30 мг/сут. или метилпреднизолон до 24 мг/сут) и гепатопротекторами, не оказывающими холестатического и провоспалительного эффекта (препараты урсодезоксихололевой кислоты (УДХК), S-аденозил-L-метионин, силибинин-содержащие гепатопротекторы (препараты расторопши пятнистой, солянки холмовой). При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени показаны энтеросорбция, дезинтоксикация (инфузии полиионных растворов Рингера, Рингер-лактата, квартасоли, препаратов на основе гидролизатов крахмала, раствора альбумина [10]).

Неблагоприятный прогноз при ЛПП в популяции ассоциирован с выраженной желтухой, гипербилирубинемией и цитолитическим синдромом [15, 39, 40]. Но работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных, не удалось обнаружить. Собственные клинические наблюдения за беременными с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражения печени и клинической симптоматикой. В частности, у беременных отмечается значительно большая выраженность изменений результатов лабораторных тестов при менее выраженной клинической симптоматике. Клиника, которая у беременных чаще всего манифестирует желтухой, появляется уже при значительных изменениях функциональных проб печени, когда складываются условия для развития тяжелых осложнений беременности, таких как острая жировая печень беременных и др.

На наш взгляд, проблема ЛПП у беременных должна шире обсуждаться на разных уровнях, в т. ч. с позиций оптимизации взаимодействия врачей разных специальностей, фармацевтических работников, фармкомпаний и их представителей, заинтересованных министерств и ведомств. В рамках данного обзора хотелось бы отметить, что при назначении медикаментозной терапии, особенно длительной, при применении нескольких лекарственных средств, препаратов, потенциально способных вызвать ЛПП, для обеспечения безопасности пациенток и собственной безопасности врача следует периодически оценивать состояние печеночных функций, уделяя особое внимание биохимическим критериям ЛПП. Срок наблюдения должен охватывать все время приема препарата и латентный период его возможного отсроченного эффекта.

## References

- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period. *Gastroenterol.* 2005;129:512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- Hazanov AI, Rumjancev ON, Kalinin AV. Osobennosti lekarstvennyh i virusno-lekarstvennyh porazhenij pecheni [Peculiarities of iatrogenic and viral-iatrogenic liver damages]. *Kremlevskaja medicina.* 2000;1:44-47. (Russian).
- Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am.* 2000;84:1275-1311.
- Sherlok Sh, Duli Dzh. Zabolevanija pecheni i zhelchnyh putej. Moscow: Gjeotar medicina; 1999. 859 p. (Russian).
- Lee WM, Senior JR. Recognizing drug-induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol Pathol.* 2005;33(1):155-164. doi: 10.1080/01926230590522356.
- Dossing M, Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf.* 1993;9(6):441-449. doi: 10.2165/00002018-199309060-00007.
- Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2007;25(10):1135-1151. doi: 10.1111/j.1365-2036.2007.03307.
- Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals. *Clin Liver Dis.* 2003;7(2):381-399.
- Bueverov AO. Lekarstvennye porazhenija pecheni. *RMZh Gastroenterologija.* 2001;9:13-15. (Russian).
- Larrey D. Drug-induced liver disease. *J.Hepatol.* 2000;32(Suppl 1):77-88.
- Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:601-607.
- Teschke R, Schmidt-Taenzer W, Wolff A. Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohort: is the liver-unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? *Pharmacoeconomics and Drug Safety.* 2011;20(6):567-582. doi: 10.1002/pds.2127.
- Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm.* 2007;4(6):895-910. doi: 10.1021/mp060133c.
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000;4(1):73-96.
- Beninchou C. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990;11(2):272-276.
- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Pelaez G, Rodrigo L, Duran JA, Costa J, Planas R, Barriocanal A, Guarner C, Romero-Gomez M, Munoz-Yague T, Salmeron J, Hidalgo R. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury. *J. Hepatol.* 2006;44(6):1581-1588. doi: 10.1002/hep.21424.
- Andrade RJ, Agundez JA, Lucena MI, Martinez C, Cueto R, Garcia-Martin E. Pharmacogenomics in drug induced liver injury. *Curr Drug Metab.* 2009;10(9):956-970.
- Lucena MI, Garcia-Martin E, Andrade RJ, Martinez C, Stephens C, Ruiz JD, Ulzurrun E, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Duran JA, De Dios AM, Guarner C, Soriano G, Borraz Y, Agundez JA. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2010;52(1):303-312. doi: 10.1002/hep.23668.
- Bjornsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scandinavian J Gastroenterology.* 2005;40(9):1095-1101. doi: 10.1080/00365520510023846.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, McCashland TM, Shakil AO, Hay JE, Hynan L, Crippin JS, Blei AT, Samuel G, Reisch J, Lee WM. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Internal Med.* 2002;137(12):947-954.
- Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H, Castiella A, Garcia-Bengoechea M, Otazua P, Berenguer M, Fernandez MC, Planas R, Andrade RJ. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2011;55(4):820-827. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.04.
- Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2002;6(3):755-774.
- Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):185-194. doi: 10.1055/s-2002-30106.
- Kaplowitz N. Drug induced hepatitis. In: Diel M, Hayashi N, Manns MP, eds. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Dordrecht: Springer; 2007. p. 32-42.
- Hazanov AI. Ostryj lekarstvennyj gepatit. In: Kalinina AV, Hazanova AI, eds. Gastroenterologija i gepatologija: diagnostika i lechenie. Moscow: Miklosh; 2007. p. 416-420. (Russian).
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, Garcia-Munoz B, Gonzalez-Grande R, Pizarro A, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmeron J, Martin-Vivaldi R. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period. *Gastroenterol.* 2005;129:512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- Zimmerman H, Yeviqah JH. Drug induced cholestasis. *Baillieres Clin. Gastroenterol.* 1998;2:423-452.
- Chitturi S, Farrell G. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis.* 2001;122:113-24.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990;11(2):272-276.
- Larrey D, Pageaux GP. Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity. *J Hepatol.* 1997;26(Suppl 2):12-21.
- Zhang W, Parentau H, Greenly RL, Metz CA, Aggarwal S, Wainer IW, Tracy TS. Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1999;24:141-147. doi: 10.1007/BF03190359.
- Teschke R. Drug-induced liver diseases. *Z Gastroenterol.* 2002;40(5):305-326. doi: 10.1055/s-2002-30118.
- Lucena MI, Andrade RJ, Martinez C, Ulzurrun E, Garcia-Martin E, Borraz Y, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Costa J, Anzola S, Agundez JA. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(2):588-596. doi: 10.1002/hep.22370.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodriguez-Gonzalez JF, Navarro JM, Salmeron J, Martinez-Odrizola P, Perez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001-2009. doi: 10.1002/hep.22895.
- Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, Garcia-Cortes M, Garcia-Ruiz E, Benitez R, Fernandez MC, Pelaez G, Romero M, Corpas R, Duran JA, Jimenez M, Rodrigo L, Noguera F, Martin-Vivaldi R, Navarro JM, Salmeron J, de la Cuesta FS, Hidalgo R. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology.* 2004;39(6):1603-1612. doi: 10.1002/hep.20215.
- Adukauskiene D, Dockiene I, Naginiene R, Kevelaitis E, Pundzius J, Kupcinskas L. Acute liver failure in Lithuania. *Medicina.* 2008;44(7):536-540.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-815. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
- Novikov VE, Klimkina EI. Farmakologija gepatoprotektorov. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii [Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy].* 2005;4(1):2-20. (Russian).
- Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42(2):481-489. doi: 10.1002/hep.20800.
- Chalasanani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924-1934. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.