



Кожанова И.Н.✉, Чак Т.А., Мацкевич С.А., Романова И.С.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Особенности применения лекарственных средств у пациентов с нарушением функции печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кожанова И.Н. – идея статьи, план написания, редактирование, анализ и систематизация данных литературы; Чак Т.А. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Мацкевич С.А. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных; Романова И.С. – план написания, редактирование статьи, анализ и систематизация данных литературы.

Подана: 16.09.2023

Принята: 06.11.2023

Контакты: kozhanovairina@mail.ru

Резюме

Фармакокинетика многих лекарственных средств существенно изменяется у пациентов с заболеваниями печени и почек, что влечет за собой и изменение фармакодинамики с возможным увеличением вероятности нежелательных лекарственных реакций. Правильный подбор лекарственных средств и их дозирование для этих категорий пациентов является сложной задачей в клинической практике врача любой специальности. Большинство инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов предлагают коррекцию дозы при заболеваниях печени, основанную на оценке степени нарушения ее функции по шкале Чайлда – Пью. В статье рассмотрены системы оценки печеночной функции, такие как MELD (The Model for End-Stage Liver Disease, 2016), критерии Национального института рака для определения стадии повреждения печени, шкала категорий тяжести Международной экспертной рабочей группы по лекарственно-индуцированным поражениям печени, и другие. Наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются лекарственные средства, выделяющиеся более чем на 90% в неизменном виде с мочой.

Ключевые слова: нарушение функции печени, система оценки печеночной функции, фармакотерапия при печеночной недостаточности



Kozhanova I., Chak T., Matskevich S., Romanova I.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Peculiarities of the Use of Medicines in Patients with Impaired Hepatic Function

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Kozhanova I. – the idea of the article, the plan of writing, the article editing, analysis and systematization of literature data; Chak T. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Matskevich S. – collection, analysis, generalization and systematization of data; Romanova I. – plan of writing, editing the article, analysis and systematization of literature data.

Submitted: 16.09.2023

Accepted: 06.11.2023

Contacts: kozhanovairina@mail.ru

Abstract

The pharmacokinetics of many drugs changes significantly in patients with liver and kidney diseases. This entails changes in pharmacodynamics with a possible increase in the likelihood of undesirable drug reactions. The correct selection of drugs and their dosing for these categories of patients is a difficult task in the clinical practice of a doctor of any specialty. Most instructions for the medical use of medications offer dose adjustment for liver diseases based on the assessment of the degree of impairment of its function on the Child-Pugh scale. The article also discusses systems for assessing liver function, such as MELD (The Model for End-Stage Liver Disease, 2016), the Criteria of the National Cancer Institute for determining the stage of liver damage, the scale of severity categories of the International Expert Working Group on Drug-Induced Liver Lesions, and others. The safest drugs for patients with impaired liver function alone are drugs that are excreted more than 90% unchanged in urine.

Keywords: liver dysfunction, liver function assessment system, pharmacotherapy for liver failure

Фармакокинетика многих лекарственных средств (ЛС) существенно изменяется у пациентов с заболеваниями печени и почек, что влечет за собой и изменение фармакодинамики с возможным увеличением вероятности нежелательных лекарственных реакций. Правильный подбор ЛС и их дозирование для этих категорий пациентов является сложной задачей в клинической практике врача любой специальности.

Особую проблему представляет применение ЛС, для которых печень является основным метаболизирующим и экскреторным органом. Этапы биотрансформации ЛС в печени включают поступление ЛС в печень, поглощение клетками печени, реакции I фазы (гидролиз, восстановление, окисление), реакции II фазы (конъюгация с эндогенными веществами – глюкуроновой кислотой, сульфатом, глицином). Снижение функции печени может проявляться снижением активности ферментов, метаболизирующих ЛС; печеночного кровотока; уровня белков плазмы из-за снижения их синтеза [1]. У пациентов с нарушением функции печени изменение фармакокинетики ЛС может быть обусловлено некрозом клеток печени; шунтированием крови через коллатерали; гипопроотеинемией, вызванной снижением синтеза белка печенью; увеличением объема распределения ЛС из-за отеков и асцита; развитием сопутствующего поражения почек [2].

Не существует общих однозначных рекомендаций по использованию лекарств у пациентов с нарушением функции печени, и в частности с циррозом. Практически нет проспективных исследований безопасности лекарств у пациентов с тяжелым поражением печени. Такие

пациенты исключаются из клинических исследований. Из-за этого препараты, вызывающие печеночную токсичность, обычно противопоказаны пациентам с хроническими заболеваниями печени.

Функциональные резервы печени велики, и, как правило, необходимость коррекции дозы ЛС возникает только в тяжелых случаях печеночной недостаточности. В настоящее время не существует общедоступных тестов, которые можно было бы использовать для оценки коррекции изменений всасывания и распределения лекарств со степенью печеночной недостаточности.

Таблица 1
Шкала Чайлда – Пью
Table 1
Child – Pugh Score

Признак	Баллы		
	1	2	3
Билирубин, мкмоль/л (мг%)	Менее 34 (2,0)	34–51 (2,0–3,0)	Более 51 (3,0)
Альбумин, г/л	Более 35	28–35	Менее 28
ПТВ, сек., или ПТИ, % МНО	1–4 (более 60) Менее 1,7	4–6 (40–60) 1,7–2,3	Более 6 (менее 40) Более 2,7
Асцит*	Нет	Контролируемый	Рефрактерный
Энцефалопатия**	Нет	Легкая (I–II)	Тяжелая (III–IV)

Примечания: * по варианту ответа на медикаментозную терапию: 1) асцит, поддающийся медикаментозной терапии; 2) рефрактерный асцит – асцит, который не устраняется при терапии диуретиками в максимальных дозах; ** критерии тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven.

Таблица 2
Критерии тяжести печеночной энцефалопатии по West-Haven
Table 2
Criteria for the severity of hepatic encephalopathy by West-Haven

Стадия	Сознание	Интеллектуальный статус	Поведение	Нейромышечные функции	Уровень аммиака артериальной крови
0	Не изменено	Снижение концентрации и памяти при целенаправленном исследовании	Не изменено	Время выполнения психомоторных тестов ↑	В норме: 11–55 мкмоль/л
I	Дезориентация. Нарушение ритма сна и бодрствования	Снижение логического мышления, внимания, способности к счету	Депрессия, раздражительность, эйфория, беспокойство	Тремор, гиперрефлексия, дизартрия (+)	Увеличен до 1,33 раза от верхней границы нормы (ВГН)
II	Сомноленция (оглушение)	Дезориентация во времени, способность к счету резко снижена	Апатия, агрессия, неадекватная реакция на внешние раздражители	Астериксис (+), выраженная дизартрия (++), гипертонус	Увеличен от 1,33 до 1,67 раза от ВГН
III	Сопор	Дезориентация в пространстве, амнезия	Делирий, примитивные реакции	Астериксис (++), нистагм, ригидность	Увеличен от 1,67 до 2 раз от ВГН
IV	Кома			Атония, арефлексия, отсутствие реакции на боль	Увеличен более чем в 2 раза от ВГН



Таблица 3
Интерпретация шкалы Чайлда – Пью
Table 3
Interpretation of Child – Pugh Score

Сумма баллов	Класс	Стадия цирроза печени
5–6	A	Начальная
7–9	B	Умеренно выраженная
10 и выше	C	Терминальная

На работу печени оказывают влияние множество различных факторов, не всегда поддающихся интегральной оценке. Например, стандартные определяемые параметры в биохимическом анализе крови, такие как уровень билирубина и активность печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), в большей степени указывают на повреждение ткани печени, а не на степень снижения ее функции. Тем не менее разные авторы предлагают ряд шкал и балльных оценок для анализа нарушения функции печени, связанного с заболеванием (Чайлд – Пью, MELD, критерии Национального института рака для определения стадии повреждения печени) или с воздействием ЛС (категории Международной экспертной рабочей группы по лекарственно-индуцированным поражениям печени) [3, 4].

Большинство инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов предлагают коррекцию дозы при заболеваниях печени, основанную на оценке степени нарушения ее функции по шкале Чайлда – Пью (табл. 1).

Шкала была предложена в 1964 г. Чайлдом и Теркоттом [5] и модифицирована Пью совместно с группой в 1972 г. [6]. Первоначально метод был разработан для прогнозирования смертности во время хирургических операций. Позже его стали использовать для определения прогноза при циррозе печени и необходимости трансплантации. При расчетах используются три лабораторных показателя (общий билирубин, сывороточный альбумин и международное нормализованное отношение (МНО)) и два клинических показателя, связанных с заболеванием печени (асцит и печеночная энцефалопатия) (табл. 2). Каждому показателю присваивается балл от 1 до 3, а соответствующие баллы для всех показателей суммируются для классификации стадии цирроза: А – начальная (сумма баллов 5–6), В – умеренно выраженная (сумма баллов 7–9), С – терминальная (сумма баллов 10) (табл. 3) [1].

Для пациентов онкологического профиля Национальным институтом рака (США) были разработаны отдельные критерии по органной дисфункции для определения доз химиотерапии в клинических исследованиях [7]. При расчетах используются два лабораторных показателя (общий билирубин и АСТ) для определения степени повреждения печени (табл. 4). Для пациентов неонкологического профиля основной используемой системой является шкала Чайлда – Пью.

Еще одна система оценки печеночной функции – это модель оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD – The Model for End-Stage Liver Disease, 2016) [8, 9]. Первоначально

Таблица 4
Критерии Национального института рака для определения стадии повреждения печени
Table 4
Criteria of the National Cancer Institute for determining the stage of liver damage

Степень повреждения печени	A (норма)	B (легкая)	C (умеренная)	D (тяжелая)
Общий билирубин	≤ВГН	B1: ≤ВГН B2: >1,0–1,5 × ВГН	> 1,5–3 × ВГН	>3 × ВГН
АСТ	≤ВГН	B1: >ВГН B2: любой	Любой	Любой

данная шкала была разработана для прогнозирования смертности в течение трех месяцев после операции у пациентов, перенесших процедуру трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (TIPS), и впоследствии оказалась полезной для определения прогноза и приоритетности трансплантации печени. Шкала MELD включает три параметра: МНО, креатинин и общий билирубин [10].

Расчет количества баллов по шкале MELD проводится по формуле 1:

Шкала MELD (оригинальная) MELD(i) = (0,957 * ln (креатинин сыворотки, мг/дл * 88,4¹) + 0,378 * ln (билирубин сыворотки, мг/дл * 117,104²) + 1,120 * ln (МНО) + + 0,643) * 10 (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4,0 мг/дл). (1)

Примечания: ¹ коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л; ² коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Расчет количества баллов по шкале MELD с поправкой на уровень ионов натрия проводится в случае, если MELD(i) >11, по формуле 2:

Шкала MELD (2016) по натрию = MELD (ориг) + 1,32 * (137 – натрий сыворотки) – – [0,033 * MELD (ориг) * (137 – натрий сыворотки)]. (2)

Для пациентов с лекарственным поражением печени для определения его тяжести может быть использована шкала категорий тяжести Международной экспертной рабочей группы по лекарственно-индуцированным поражениям печени (табл. 6) [3, 4].

Таблица 5
Интерпретация результатов расчетов по шкале MELD проводится согласно балльной шкале
Table 5
Interpretation of the results of calculations on the MELD scale is carried out according to the point scale

Количество баллов по шкале MELD	3-месячная летальность, %
40 и более	71,3%
30–39	52,6%
20–29	19,6%
10–19	6,0%
<9	1,9%

Таблица 6
Шкала категорий тяжести Международной экспертной рабочей группы по лекарственно-индуцированным поражениям печени
Table 6
Scale of severity categories of the International Expert Working Group on Drug-induced Liver Damage

Категория	Степень тяжести	Характеристика
1	Легкая	АЛТ ≥5 × ВГН или ЩФ ≥2 × ВГН и общ. билирубин <2 × ВГН
2	Умеренная	АЛТ ≥5 × ВГН или ЩФ ≥2 × ВГН и общ. билирубин ≥2 × ВГН или симптоматический гепатит
3	Умеренно-тяжелая	АЛТ ≥5 × ВГН или ЩФ ≥2 × ВГН и общ. билирубин ≥2 × ВГН или симптоматический гепатит или один из следующих критериев: – МНО ≥1,5; – асцит и/или энцефалопатия, длительность заболевания менее 26 недель и отсутствие цирроза; – другая органная недостаточность из-за лекарственного поражения печени
4	Тяжелая	Смерть или пересадка печени из-за лекарственного поражения печени

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза.



Таблица 7
Типы острого повреждения печени
Table 7
Types of acute liver injury

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2 ВГН	Норма	Высокое (>5)
Холестатический	Норма	>2 ВГН	Низкое (<2)
Смешанный	>2 ВГН	>2 ВГН	2–5

Примечание: ЩФ – щелочная фосфатаза.

Выделяют также типы острого повреждения печени (табл. 7).

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности при назначении ЛС считаются: женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [11].

Для оценки риска развития серьезных, потенциально летальных случаев лекарственного поражения печени служит закон Хая (Hy's Law), сформулированный Н.З. Zimmerman в 1978 г. [12] и получивший его имя: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин >2 ВГН) в отсутствие других причин гипербилирубинемии в 10% случаев приводит к развитию острой печеночной недостаточности и смерти пациента, причем в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50%. Специфичность закон Хая – 92%, чувствительность – 68% [13].

Пациенты с холестатическим типом лекарственного поражения печени имеют лучший прогноз по сравнению с пациентами с гепатоцеллюлярным типом [14], но в то же время холестатический тип лекарственного поражения печени более склонен к переходу в хроническую форму [15].

Согласно рекомендациям FDA (2009) [16], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

- повышение активности АЛТ или АСТ >8 ВГН;
- повышение активности АЛТ или АСТ >5 ВГН более 2 нед.;
- повышение активности АЛТ или АСТ >3 ВГН и содержание общего билирубина >2 ВГН или МНО >1,5;
- повышение активности АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5%) [17].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, ими целесообразно пользоваться и в рутинной клинической практике [13].

В возрастном аспекте необходимо учитывать возможные изменения функции печени у пожилых людей (старше 65 лет), обусловленные уменьшением массы печени, снижением печеночного кровотока и метаболической активности ферментов.

При назначении ЛС пациенту с патологией печени необходимо определить, в какой степени данный препарат метаболизируется и элиминируется печенью, т. е. нужна или нет коррекция дозы. На высокий печеночный клиренс ЛС могут указывать низкие значения биодоступности (<40%) и высокие значения показателя первого прохождения через печень.

К ЛС с высоким печеночным клиренсом относят многие антидепрессанты, наркотические анальгетики, статины, антипсихотики, блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты, некоторые β-адреноблокаторы, что может потребовать снижения дозы данных препаратов в зависимости от степени снижения функции печени.

При большом объеме распределения ЛС, т. е. при высокой степени связывания с тканевыми структурами, в плазме крови в единицу времени сохраняется лишь небольшая часть от общего количества поступившего в организм ЛС, которая и будет подвергаться процессу

элиминации в печени в данный момент. Таким образом, продолжительность периода полувыведения у ЛС с высоким печеночным клиренсом может зависеть не только от функционального состояния гепатоцитов.

При первичном прохождении через печень может образовываться активное вещество, если ЛС являлось пролекарством, может происходить инактивация ЛС до неактивных метаболитов («эффект первого прохождения») или активных (иногда токсичных) метаболитов. В любом случае, если ЛС метаболизируется в печени, при нарушении ее функции в зависимости от степени печеночной недостаточности может потребоваться коррекция дозы или кратности применения.

Оптимальным решением при терапии пациента с печеночной недостаточностью будет выбор ЛС, не подвергающегося метаболизму в печени. Например, при необходимости назначения такому пациенту β -адреноблокатора, мы можем отдать предпочтение атенололу, который минимально метаболизируется в печени (менее 10%) в отличие от остальных широко используемых β -адреноблокаторов (метопролол, бисопролол, небиволол, карведилол). Большая часть ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) являются пролекарствами (за исключением каптоприла и лизиноприла). При снижении функции печени может замедляться трансформация в активное вещество. Исследования показывают, что для большинства иАПФ снижение функции печени не влияет на клиническую эффективность препаратов, но рекомендуются низкие стартовые дозы. Лизиноприл не метаболизируется в печени и выводится почками. Соответственно, может назначаться у пациентов со сниженной функцией печени без каких-либо ограничений [18]. Лозартан и эпросартан рекомендуется применять в минимальных дозах. Валсартан не нуждается в коррекции у пациентов с легкой и умеренной степенью поражения печени. По данным литературы, ирбесартан в коррекции не нуждается [18], при этом общая характеристика препарата указывает на отсутствие опыта применения у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. Амиодарон не нуждается в коррекции у пациентов с печеночной недостаточностью, по литературным данным [18]. Общая характеристика препарата указывает, на то что клинический опыт применения у пациентов с нарушениями функции печени отсутствует.

При назначении лекарственной терапии пациенту с поражением печени следует учитывать не только степень метаболизма выбранных лекарственных препаратов, но их потенциальную гепатотоксичность. Гепатотоксичность может быть дозозависимой или непредсказуемой (идиосинкразической). В первом случае при исходном поражении печени гепатотоксичность может проявляться при более низких (терапевтических) дозах, чем при нормальной функции печени. Вероятность идиосинкразической гепатотоксичности непредсказуема, однако также выше у пациентов с заболеваниями печени.

При печеночной недостаточности может нарушаться белок-синтезирующая функция печени, требующая коррекции дозы лекарственного средства с учетом уровня альбумина плазмы крови. При снижении концентрации альбумина в сыворотке крови меньше, чем 30 г/л, дозу лекарственных средств, обладающих «эффектом первого прохождения», уменьшают на 50%, на 25% для лекарственных средств, не обладающих «эффектом первого прохождения».

Поскольку антибактериальные ЛС относятся к средствам, спасающим жизнь, важным является их использование у пациентов с поражением печени. При принятии решения о назначении ЛС пациенту с нарушением функции печени всегда следует учитывать актуальную информацию, имеющуюся в Общей характеристике лекарственного препарата в отношении возможности применения ЛС у таких пациентов. По имеющимся в настоящее время данным, в коррекции дозы не нуждаются: ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефуроксим, цефдинир, цефепим, цефтаролина фосамил, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам [2]. Не должны назначаться: хлорамфеникол (более высокий риск подавления функции костного мозга – заметное увеличение периода полувыведения), эритромицин (холестаз), тетрациклин (дозозависимая гепатотоксичность), противотуберкулезная терапия в комбинациях,



пиразинамид, гризеофульвин, налидиксовая кислота, нитрофурантоин (при длительном применении). Следует применять с особой осторожностью: азитромицин, цефтазидим, пefлоксацин, тетрациклин, цефтриаксон, котримоксазол/триметоприм, цефоперазон, метронидазол, цефоперазон/сульбактам, рокситромицин, кетоконазол и другие флуконазолы.

Таким образом, наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются ЛС, выделяющиеся более чем на 90% в неизмененном виде с мочой. Эти препараты не подвергаются выраженной кумуляции и не ассоциируются с повышенной токсичностью у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени. ЛС с широким терапевтическим индексом, активно метаболизирующиеся печенью, следует применять у этих пациентов с осторожностью, может потребоваться снижение их дозы или увеличение интервала дозирования. Применения ЛС с узким терапевтическим индексом, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (более 20% от общей элиминации), у пациентов с циррозом печени следует по возможности избегать. В случае необходимости их применения стартовую дозу рекомендуют снижать на 50% с последующей медленной титрацией доз под тщательным контролем (start low and go slow), однако такая тактика не подходит для лечения инфекций. В целом при дозировании ЛС у пациентов с нарушением функции печени рекомендуется индивидуальный подход, а также учет актуальной информации, предоставляемой производителями и национальными органами управления, регулирующими лекарственное обращение [19].

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ravenstijn P., Chetty M., Manchandani P. et al. (2023) Design and conduct considerations for studies in patients with hepatic impairment. *Clin Transl Sci.*, vol. 16(1), pp. 50–61.
2. Amarapurkar D.N. (2011) Prescribing Medications in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Int J Hepat.* Article ID 519526, 5 p. doi:10.4061/2011/519526
3. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. (2011) Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.*, vol. 89, pp. 806–815.
4. (2019) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepat.* 40 p.
5. Child C.G., Turcotte J.G. (1964) Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.*, vol. 1, pp. 1–85.
6. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L. et al. (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.*, vol. 60, pp. 646–49.
7. Patel H., Egorin M.J., Remick S.C. et al. (2004) Comparison of Child-Pugh (CP) criteria and NCI Organ Dysfunction Working Group (NCI-ODWG) criteria for hepatic dysfunction (HD): implications for chemotherapy dosing. *J Clin Oncol.*, vol. 22, pp. 6051.
8. Kamath P.S., Kim W.R. (2007) Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*, vol. 45(3), pp. 797–805.
9. Kim W.R., Biggins S.W., Kremers W.K. et al. (2008) Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.*, vol. 359 (10), pp. 1018–26.
10. Gentile J.A., Kyle J.A., Kyle L.R. (2020) Drug Considerations for Medication Therapy in Cirrhosis. *US Pharm.*, vol. 45(12), pp. 9–12.
11. Robles-Diaz M., Lucena M.J., Kaplowitz N. et al. (2014) Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, vol. 147(1), pp. 109–18.
12. Zimmerman H.J. (1978) *Drug-induced liver disease. In: Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* N.Y.: Appleton-Century-Crofts, pp. 351–353.
13. Ivashkin V.T. et al. (2019) Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendacii dlya vrachej). *Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol.*, vol. 29(1), pp. 101–131. (in Russian)
14. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. (2015) Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract.*, vol. 64 (10), pp. 634–44.
15. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J. et al. (2014) Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*, vol. 147(1), pp. 96–108.
16. (2009) *Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation.* Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation> (Accessed 30 september 2023)
17. Krenzelok E.P. (2009) The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting – what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*, vol. 47(8), pp. 784–9.
18. Sokol S.I., Cheng A., Frishman W.H. et al. (2000) Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol.*, vol. 40 (1), pp. 11–30.
19. Zyryanov S.K., Ushkalova E.A., Kozlov R.S. et al. (2019) *The agreed position of the Council of Experts. Appointment and choice of doses of antibacterial drugs in persons with severe comorbidity* [Electronic resource]. 29 p. Available at: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2017/%D0%94%D0%BE%D0%B7%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B5%D0%B0_%D0%B1%20%20%D0%BF%D1%80%D0%B8%20%D0%A5%D0%91%D0%9F.pdf (Accessed 30 september 2023) (in Russian)