

Д.И. ТРУХАН¹, д.м.н., профессор, А.Л. МАЗУРОВ², к.м.н.¹ Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России² Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева, Омск

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ:

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Лекарственные поражения печени представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом. В статье рассмотрены актуальные вопросы диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Одним из препаратов выбора среди гепатопротекторов при лекарственных поражениях печени является адеметионин.

Ключевые слова:

лекарственные поражения печени
диагностика, лечение
адеметионин
Гептор®

Лекарственные поражения печени составляют около 10% от всех побочных реакций, связанных с применением лекарственных препаратов, и представляют собой важную проблему не только в рамках гепатологии, но и для внутренней медицины в целом, что обусловлено сложностями правильного и своевременного распознавания этой патологии [1].

Лекарственные поражения печени встречаются с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарственные препараты в терапевтических дозах [2]. Распространенность лекарственных поражений печени в условиях большого разнообразия современных лекарственных средств (а также биологических активных добавок) и зачастую их неконтролируемого приема постоянно увеличивается. В Российской Федерации зарегистрировано около 5 тыс. международных непатентованных наименований (МНН) лекарственных препаратов, и ¼ из них потенциально гепатотоксичны.

В отечественной литературе в последнее десятилетие большое число исследований и обзоров посвящено проблеме гепатоксичности как отдельных препаратов, так и целых фармакологических групп: амиодарон [3–5], антибиотиков [6–8], статины [9–11], нестероидные противовоспалительные препараты [12–16], противотуберкулезные [17–19], противоопухолевые [20, 21], противогрибковые [22] и психотропные [23] препараты, биологически активные добавки [24, 25].

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение/нутрициальная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), предшествующая лекарственная терапия, сопутствующие заболевания печени. Среди других заболеваний, при которых повышен

риск развития лекарственного поражения печени, выделяют ревматоидный артрит, сахарный диабет, ожирение, хроническую почечную недостаточность, ВИЧ-инфекцию и СПИД и ряд других. Отдельно целесообразно выделить фармакологические свойства лекарственных препаратов: дозу, длительность приема, липофильность, преимущественно печеночный метаболизм, полипрагмазию [26, 27].

Патогенез лекарственных поражений печени, несмотря на многочисленные исследования, нельзя считать достаточно изученным. К основным механизмам повреждения печеночной ткани относятся:

- прямое токсическое действие лекарственного препарата на гепатоциты с их последующим некрозом;
- токсическое действие метаболитов лекарственных средств;
- нарушение обмена билирубина;
- сосудистые нарушения: дилатация синусов и веноокклюзия;
- иммунологические реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа или гиперчувствительности замедленного типа.

Нередко поражение печени служит лишь одним из проявлений лекарственной болезни, захватывающей различные органы и системы.

Лекарственное поражение печени необходимо диагностировать как можно в более ранние сроки, поскольку продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть и выраженность морфологических изменений, клинических проявлений и в итоге существенно повлиять на исход заболевания в целом.

Клиническая картина лекарственных поражений печени неспецифична и включает астенический синдром, умеренную гепатомегалию (не более 2–3 см), желтуху, дискомфорт и боли в правом подреберье, кожный зуд. Лабораторная диагностика лекарственного повреждения печени основана на биохимических исследованиях крови (превышение уровня аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина), а также на данных УЗИ, КТ и МРТ печени, в некоторых случаях – эластографии и морфологических исследованиях биоптатов печени.

Диагностика лекарственного повреждения печени часто бывает затруднительной (обычно диагноз – исключение) и требует от врача не только необходимости тщательного сбора анамнеза пациента с развившимся заболеванием, но и хорошей ориентации в его клинических и морфологических проявлениях [25]. Основные моменты, которые необходимо учитывать при постановке лекарственного повреждения печени:

- тщательный сбор анамнеза пациента: выяснение принимаемых им препаратов, их химического строения, фармакокинетики; дозы и длительности; прием пациентом этих препаратов в прошлом
- выявление временной связи клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с приемом лекарственного препарата
- оценка динамики выявленных клинико-лабораторных синдромов, характеризующих повреждение печени, с отменой лекарственного препарата
- исключение других возможных причин повреждения печени (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, механическая желтуха, первичный склерозирующий холангит, тезауризмозы, гранулематозы)
- тщательная оценка состояния больного после повторного (случайного) приема препарата
- оценка морфологического исследования печеночного биоптата, часто не «вписывающегося» в рамки «классического» (нелекарственного) хронического диффузного заболевания печени.

Таким образом, в распознавании лекарственного поражения печени решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания. Наиболее значимым аргументом в пользу лекарственного поражения печени является обратное развитие симптомов после отмены «подозреваемого» лекарственного препарата и возобновление симптомов после повторного назначения этого препарата.

К факторам риска лекарственной гепатотоксичности относятся: возраст (старше 55 лет), женский пол, беременность, злоупотребление алкоголем, ожирение/нутритивная недостаточность, наследственность (генетические дефекты печеночных ферментных систем), предшествующая лекарственная терапия, сопутствующие заболевания печени

Для уточнения состояния гепатобилиарной системы и проведения дифференциальной диагностики проводится комплекс лабораторно-инструментальных исследований.

Данные биопсии печени, безусловно, во многих случаях позволяют провести различие между лекарственным поражением и другими заболеваниями. Биопсия печени показана в тех случаях, когда отмена лекарства не приводит к видимому улучшению и этиология заболевания остается неясной.

Первым шагом в лечении должна быть отмена всех лекарственных препаратов с активным печеночным

метаболизмом/клиренсом. В большинстве случаев отмена «виновного» препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных. Но при этом следует учитывать, что необходимо продолжать длительное наблюдение больных, в особенности тех, которые получали препараты с большим периодом полувыведения, например амиодарон. Симптомы заболевания могут сохраняться даже спустя несколько месяцев после отмены препарата при развитии реакций по механизму гиперчувствительности, когда лекарство выступает в роли гаптена.

Лечение лекарственных поражений печени предполагает также щадящую диету, лечебно-охранительный режим и назначение гепатопротекторов.

В качестве препарата выбора при лекарственных поражениях печени [29–32], в т. ч. при проведении химиотерапии онкологических и гематологических заболеваний [33–37], лечении противотуберкулезными препаратами [38–40], терапии дерматомикозов [22] и в психиатрии [23] рассматривается адеметионин (S-аденозил-L-метионин).

Применение адеметионина при лекарственных поражениях печени обусловлено его многогранными эффектами, направленными на защиту печени. Препарат обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в организме, в первую очередь в печени и мозге.

Адеметионин участвует в биологических реакциях трансметилирования (донатор метильной группы) – молекула S-аденозил-L-метионина является донатором метильной группы в реакциях метилирования фосфолипидов клеточных мембран, белков, гормонов, нейромедиаторов; участвует в реакциях транссульфатирования как предшественник цистеина, таурина, глутатиона (обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации), коэнзима ацетилирования. Повышает содержание глутамин в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализуя метаболические реакции в печени. Кроме декарбоксилирования, участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов – путресцина (стимулятор регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов), спермидина и спермина, входящих в структуру рибосом.

Адеметионин оказывает холеретическое и холекинетическое действие. Холеретическое действие обусловлено повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина. Это улучшает функцию ассоциированных с мембранами гепатоцитов транспортных систем желчных кислот и способствует прохождению желчных кислот в желчевыводящую систему. Адеметионин эффективен при внутридольковом варианте холестаза (нарушение синтеза и тока желчи). Способствует детоксикации желчных кислот, повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их

из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует возможности их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Кроме этого, сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия несulfатированных желчных кислот (в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазах). У пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в т. ч. уровня прямого билирубина, активности ЩФ, ГГТП, аминотрансфераз. Холеретический и гепатопротекторный эффект адеметионина сохраняется до 3 мес. после прекращения лечения.

Одним из основных вопросов рациональной фармакотерапии является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генерическим [5]. Целью генерических лекарственных препаратов является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения [41, 42]. Сегодня в большинстве развитых стран генерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [9, 43]. Значение генериков заключается прежде всего в том, что они приносят пользу обществу при меньших затратах, чем в случае применения оригинальных препаратов. В отчете, опубликованном Ассоциацией производителей и дистрибьюторов дженериков США (GPhA), отмечено, что с 2005 г. дженерики позволили США сэкономить 1,68 трлн долл. В 2005 г. применение дженериков сократило траты американских пациентов на 87 млрд долл., а в 2014-м – более чем на 254 млрд долл. [44].

С 2005 г. в клинической практике у пациентов с патологией печени различного генеза применяется отечественный препарат адеметионина Гептор® (ЗАО «Верофарм»). Две формы выпуска препарата Гептор®: таблетки и лиофилизат д/приготовления раствора в сравнительных исследованиях – продемонстрировали схожую терапевтическую эффективность и безопасность с оригинальным препаратом адеметионина [45]. Эффективность и безопасность препарата Гептор® продемонстрирована у пациентов с лекарственными поражениями печени [36, 40] и алкогольной болезнью печени [45–49].

Приведем **клинический пример**. В областную клиническую офтальмологическую больницу поступил пациент М., 52 лет, с жалобами на нарушения зрения в виде появления цветного ореола и нечеткости контуров при ярком освещении. Из анамнеза известно, что пациент страдает ишемической болезнью сердца и рецидивирующей формой фибрилляции предсердий и на протяжении последних 6 мес. принимает амиодарон в дозе 200 мг/сут. Известно, что при приеме амиодарона часто в эпителии роговицы возникают микроотложения, состоящие из сложных липидов, включая липофусцин, они обычно ограничены областью зрачка и не требуют прекращения лечения и исчезают после отмены препарата. Однако иногда они могут вызывать нарушения зрения как у данного

пациента, в виде появления цветного ореола или нечеткости контуров при ярком освещении. Поскольку в литературе описаны случаи неврита зрительного нерва/зрительной нейропатии на фоне терапии амиодароном, то при появлении нечеткости зрения или снижения остроты зрения на фоне приема амиодарона целесообразно провести полное офтальмологическое обследование, включая офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва, фундоскопию [50–51].

При биохимическом исследовании у пациента отмечено повышение общего билирубина 31,1 мкмоль/л (норма до 20 мкмоль/л); АЛАТ 96 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСАТ 88 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), ГГТП 174 МЕ/л (норма до 65 МЕ/л), ЩФ 122 ед/л (норма до 90 ед/л). Проведена консультация терапевта, в ходе которой выявлено, что пациента в течение последнего месяца беспокоит умеренно выраженный кожный зуд в области ладоней и подошв, межпальцевых складках рук и ног. Пациент связывал появление кожного зуда с посещением общественной бани, предполагая возможное заражение грибковой инфекцией. При осмотре признаков грибкового поражения кожи ладоней, подошв, межпальцевых складок не выявлено. При исследовании органов брюшной полости отмечена умеренная гепатомегалия (+2 см), при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено застойное содержимое в полости желчного пузыря и ультразвуковые признаки жирового гепатоза.

Известно, что на фоне применения амиодарона возможно развитие лекарственного стеатогепатита. Амиодарон угнетает процесс бета-окисления жирных кислот в митохондриях и нарушает процесс переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Возможно и подавление катаболизма фосфолипидов в лизосомах, что приводит к развитию фосфолипидоза. Морфологическая картина напоминает острый алкогольный гепатит с фиброзом, однако при этом типе лекарственного поражения печени, в отличие от истинного алкогольного поражения, гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются преимущественно в III (периферической) зоне. Клинически чаще всего отмечается бессимптомное повышение трансаминаз и/или ферментов холестаза, возможно присоединение стойкого холестатического синдрома. Однако с течением времени стеатогепатит может трансформироваться в цирроз печени [1, 25, 28, 52, 53]. Исследование на маркеры вирусных гепатитов у пациента дало отрицательные результаты, и выявленные клинические и лабораторные изменения у пациента были расценены как лекарственный стеатогепатит, обусловленный приемом амиодарона.

Пациент консультирован кардиологом, и в связи с развитием осложнений, связанных с приемом амиодарона, а также сохраненной фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографического исследования была рекомендована отмена амиодарона с последующим переходом на пропафенон.

В комплексную терапию был включен адеметионин – препарат Гептор® в дозе 800 мг (2 таблетки) 2 раза в день

в течение 10 дней, затем прием препарата был продолжен в дозе 400 мг (1 таблетка) 2 раза в день еще в течение 3 нед. Через неделю приема препарата пациент отметил исчезновение кожного зуда. Контроль функциональных проб печени был проведен в амбулаторных условиях после месячного приема препарата Гептор®: была отмечена нормализация биохимических показателей: общий билирубин 11,9 мкмоль/л (норма до 20 мкмоль/л); АЛТ 26 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), АСТ 25 МЕ/л (норма до 40 МЕ/л), ГГТП 52 МЕ/л (норма до 65 МЕ/л), ЩФ 72 ед/л (норма до 90 ед/л).

В целях профилактики лекарственных поражений печени рекомендуется тщательный сбор анамнеза, кон-

троль коморбидной патологии, назначение препаратов с минимальной потенциальной гепатотоксичностью, исключение полипрагмазии, контроль биохимических маркеров повреждения печени (аминотрансфераз). В отдельных случаях (пациентам из групп высокого риска) показано профилактическое назначение гепатопротекторов, например адеметионина (Гептор®), не дожидаясь развития нарушений функций печени. Это особенно актуально в ситуациях, когда прием гепатотоксичного препарата показан пациенту по жизненным показаниям (противотуберкулезные препараты, химиотерапия при лечении онкологических и онкогематологических заболеваний).



ЛИТЕРАТУРА

1. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: ООО «Издательство Фолиант». 2010. 264 с.
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *РЖГТК*. 2015; 2: 41-7.
3. Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Маевская М.В., Лапшин А.В. Случай тяжелого лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом кордарона. *Российские медицинские вести*. 2009;2: 78-83.
4. Кузнецова Г.В., Герасимова Н.П., Гундобина О.С. и др. Случай лекарственного гепатита, индуцированного длительным приемом амидодарона у подростка 17 лет. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010;2:33-5.
5. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2015; 1: 26-31.
6. Белоусов Ю.Б. Лекарственные поражения печени, ассоциируемые с макролидами. Очевидна ли связь? *Русский медицинский журнал*. 2011; 18:1118-21.
7. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени при применении антибактериальных средств. *Лечащий врач*. 2012; 2:84-8.
8. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2015; 3:207-16.
9. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013; 5: 9-16.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Что гастроэнтеролог должен знать о статинах. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;1:3-15.
11. Онучина Е.В., Рожанский А.А., Пошкайте И.А. Гепатотоксичность статинов: миф или реальность? *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;4:25-9.
12. Шифрин О. Лекарственная гепатотоксичность и нестероидные противовоспалительные препараты. *Врач*. 2008; 9:16-8.
13. Муравьев Ю.В. Диклофенаковый токсический гепатит и немускулиновое поражение печени у одной больной. *Фарматека*. 2008;6:60-64.
14. Жолдобова Е.С., Гешева З.В., Конопелько О.Ю. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии. *Педиатрия*. 2009;5:154-60.
15. Новиков П.И., Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Моисеев С.В. Гепатотоксичность противоревматических лекарственных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2013;5:56-60.
16. Трухан Д.И. Выбор нестероидного противовоспалительного препарата с позиций профилактики НПВП-гастропатии и лекарственной безопасности. *Consilium Medicum*. 2014;8: 14-9.
17. Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н. Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;4:3-8.
18. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. Частота, характер и факторы риска лекарственно-индуцированного поражения печени при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;11:25-31.
19. Баласанянц Г.С. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;8: 48-52.
20. Маев И.В., Королева И.А., Вельшер Л.З. и др. Гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2008;3:46-51.
21. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. и др. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2009;11:17-20.
22. Шевяков М.А., Медведева Т.В. Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов (обзор). *Проблемы медицинской микологии*. 2012; 1:9-12.
23. Сиволап Ю.П. Проблема гепатотоксичности в психиатрии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2013;1:29-32.
24. Булаев В.М., Самылина И.А., Ших Е.В. Лекарственные растения, обладающие гепатотоксическим действием. *Фармация*. 2011; 4:49-51.
25. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний печени и поджелудочной железы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2013. 154 с.
26. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во ИУВ ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». 2010. 64 стр.
27. Vuppalanchi R, Gotur R, Reddy KR et al. Relationship between characteristics of medications and drug-induced liver disease phenotype and outcome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(9):1550-5.
28. Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2010;7:13-8.
29. Буеверов А.О. Лекарственный гепатит: если препарат нельзя отменить. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2007; 5:13-9.
30. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009;5:17-22.
31. Абдурахманов Д.Т., Моисеев С.В. Лекарственные поражения печени. *Фарматека*. 2011; 17:75-81.
32. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарства и печень. *Фарматека*. 2013; 2:80-8.
33. Ларионова В.Б., Горожанекая Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008; 5: 9-15.
34. Королева И.А., Вельшер Л.З., Казюлин А.Н. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции. *Фарматека*. 2010;17:82-90.
35. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Данилевская Н.Н., Маевская Е.А. Лекарственная гепатотоксичность при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и возможности ее коррекции. *Фарматека*. 2012; 8:37-44.
36. Бабанина Н.В. Опыт применения адеметионина у онкологических пациентов, получающих противоопухолевое лечение. *Лечащий врач*. 2013; 2: 62-4.
37. Варлан Г.В., Гальцова С.Е. Лечение гепатотоксических реакций на фоне химиотерапии у больных колоректальным раком. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2015; 8:35-7.
38. Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В. Эффективность ремаскола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких*. 2014; 4: 59-62.
39. Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. Гепатотропное действие руникола и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного ряда в эксперименте. *Архив патологии*. 2014; 2:26-30.
40. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; 9:47-52.
41. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*. 2012; 4: 32-6.
42. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*. 2013; 11:45-9.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.