

УДК 616.36–002.2

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВХлынова О. В.¹, Смирнова Е. Н.¹, Комаровская Н. Л.²¹ ФГБОУ ВО Пермский Государственный медицинский университет имени ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ (614990, г. Пермь, Россия)² ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» (Пермь, Россия)

PRIVATE ISSUES OF HEPATOTOXICITY OF PSYCHOTROPIC DRUGS

Khlynova O. V.¹, Smirnova E. N.¹, Komarovskaya N. L.²¹ E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)² Perm Regional Hospital (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Хлынова О. В., Смирнова Е. Н., Комаровская Н. Л. Частные вопросы гепатотоксичности психотропных препаратов. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 125–131. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-125-131

For citation: Khlynova O. V., Smirnova E. N., Komarovskaya N. L. Private issues of hepatotoxicity of psychotropic drugs. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 125–131. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-125-131

Хлынова О. В. — заведующий кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Смирнова Е. Н. — заведующий кафедрой эндокринологии и клинической фармакологии, д.м.н., профессор

Комаровская Н. Л. — врач — клинический фармаколог, главный внештатный специалист клинический фармаколог МЗ Пермского края

Khlynova O. V. — head of the Department of Hospital therapy, PhD, MD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences

Smirnova E. N. — head of the Department of endocrinology and clinical pharmacology, PhD, MD

Komarovskaya N. L. — clinical pharmacologist, main clinical pharmacologist of Ministries of Health of Perm Region

Хлынова Ольга Витальевна

Khlynova Olga V.

olgakhlynova@mail.ru

Резюме

В настоящее время в психиатрической практике используется большой спектр как традиционных, так и современных психотерапевтических препаратов. Многие из них способны вызывать поражение печени, которое может протекать как бессимптомно, так и иметь тяжелое фульминантное течение. Особенно это касается лиц, имеющих факторы риска лекарственной гепатотоксичности. В этой связи при выборе психотропного препарата в каждом конкретном случае необходимо учитывать фоновое структурно-функциональное состояние печени пациента, сопоставлять эти данные с потенциальными рисками гепатотоксичности данного препарата, не упуская из виду и возможности идиосинкразии. Алгоритм ведения пациентов с выявленной гепатотоксичностью должен включать применение потенциально возможных гепатотропных препаратов, согласно механизмам их корректирующего действия, а также меры профилактики повторных гепатотоксических реакций.

Ключевые слова: психотропные препараты, гепатотоксичность

Summary

Now in psychiatric practice the big range of both traditional, and modern psychotherapeutic drugs is used. Many of them are capable to cause a damage to a liver which can proceed as it is asymptomatic, and to have a serious fulminant current. Especially it touches the patients having risk factors of drugs hepatotoxic. In this regard at the choice of psychotropic drug in each case it is necessary to consider a background structurally functional condition of a liver of the patient, to compare these data with potential risks of hepatotoxic of this drug, without losing sight also of a possibility of an idiosyncrasy. The algorithm of maintaining patients with the taped hepatotoxic has to include use of potentially possible hepatotropic drugs, according to mechanisms of their corrective action and also measures of prevention of repeated hepatotoxic reactions.

Keywords: hepatotoxicity, psychotropic drugs

В настоящее время побочные действия лекарственных препаратов и развивающиеся осложнения фармакотерапии представляют одну из наиболее серьезных проблем современной медицины.

Учитывая роль печени в метаболизме веществ, можно утверждать, что не существует лекарств, которые в той или иной мере не вызывали бы её повреждения. Истинная распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, однако можно констатировать, что в клинической практике данный диагноз формулируется неоправданно редко [1]. При этом известно, что в странах Европы и в США побочные эффекты лекарственных средств выступают в роли причинного фактора желтухи у 2–5% госпитализированных больных, около 40% случаев острых гепатитов у пациентов старше 50 лет и от 15 до 30% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН) [2,3]. Распространенность лекарственных поражений печени неодинакова в разных странах и зависит от структуры употребления лекарств, что также определяется дозой и временем приема препарата, а также наличием факторов риска развития гепатотоксичности (рис. 1,2).

В России острые медикаментозные поражения печени выявляют у 2,7% госпитализированных больных [4,5,6]. G. Guo и соавт. (2005 г.) на основе анализа пяти формуляров США (American Hospital Formulary Service, US Pharmacopeia Drug Information, Facts and Comparisons, Physicians' Desk Reference, Clinical Pharmacology) выделили 175 различных препаратов и 3 класса лекарственных средств с гепатотоксическим действием, включая 17 антипсихотиков или производных фенотиазина, 6 противосудорожных средств [7]. В опубликованных работах G. Dumortier и соавт. (2002 г.),

Вальпроевая кислота

Препараты вальпроевой кислоты (ПВК) – вальпроаты – имеют самый высокий риск гепатотоксичности [12,13], симптомы которой обычно развиваются в первые 6 мес. терапии и коррелируют с концентрацией препарата в плазме. Вальпроаты занимают 3-е место среди всех ксенобиотиков по способности вызывать фатальное поражение печени [14]. Частота случаев токсического поражения печени, составляет меньше 1% на 20000 пациентов. Тем не менее, вероятное число случаев токсического поражения печени среди пациентов, получающих вальпроат как часть комплексной политерапии, намного больше (1/600–1/800) у детей до 2-летнего возраста [13,14].

M. Schmid и соавт. (2012 г.), проанализировав 132 случая серьезного поражения печени, связанных с приемом ПВК, зарегистрированные в Германии с 1993 по 2009 г., определили, что в 34,5% этих случаев вальпроаты использовались в качестве средства монотерапии, в остальных случаях – в сочетании с другими противосудорожными средствами или бензодиазепинами. В 34 случаях из 132 (25,8%) острые лекарственные поражения печени ОЛПП закончилось смертью пациентов. В итоге авторы работы констатируют повышение частоты как нефатальных, так и фатальных исходов

свыше 1 тыс. лекарственных средств, 16% из которых составляют нейропсихиатрические препараты, способны оказывать повреждающее действие на печень [8]. Общеизвестным разделением фармакогенного поражения печени являются 2 основные категории [9,10]: первая категория – распространенные благоприятные, практически бессимптомные формы (проявляющиеся практически исключительно повышением сывороточной активности печеночных ферментов) и вторая категория – сравнительно редкие случаи острого лекарственного поражения печени (ОЛПП) с тяжелым течением, развитием гепатита и желтухи и высоким риском смертельного исхода.

К психотропным средствам с очень высокой гепатотоксичностью относятся нефазодон, пемоллин и такрин. Нефазодон является единственным антидепрессантом из препаратов, в отношении которых применяется «предупреждение в черной рамке» (Black Box Warning) американского Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) в связи с выраженными гепатотоксическими свойствами. Повреждающее действие на печень таких препаратов, как алпидем и мидифоксамин, явилось причиной снятия их с регистрации и исключения из перечней лекарственных средств, разрешенных к применению в клинической практике [11]. В число психотропных средств, применение которых связано с риском развития лекарственного гепатита, в первую очередь входят вальпроевая кислота, нейролептики и антидепрессанты.

На сегодняшний день антиконвульсанты применяются в лечении целого ряда психических расстройств. Однако часто они часто назначаются без каких-либо доказательств клинического преимущества или безопасности [12].

именно в случае комбинации ПВК с другими лекарственными средствами, но при этом воздерживаются от вывода, что комбинация сама по себе повышает риск смерти пациентов [15]. Описаны случаи тяжелых формы ОЛПП, ассоциированные с приемом ПВК, и в педиатрической практике, что придает проблеме особую остроту. Высокая восприимчивость детского организма к токсическим действиям лекарств объясняется повышенной интенсивностью реакций, катализируемых цитохромом P-450, что приводит к повышенному образованию активных метаболитов препаратов, в частности ламотриджина [7]. Считается, что в связи с повышенным риском поражения печени ПВК противопоказаны больным алкоголизмом [16]. Вместе с тем необходимо отметить, что ПВК, как и некоторые другие антиконвульсанты, демонстрируют убедительную клиническую эффективность как в лечении синдрома отмены алкоголя, так и в противорецидивной (поддерживающей) терапии алкогольной зависимости, и отказ от их осмотрового применения при алкоголизме привел бы к существенному сужению спектра врачебных возможностей, особенно в отечественной клинической практике, в связи с весьма ограниченным выбором качественных

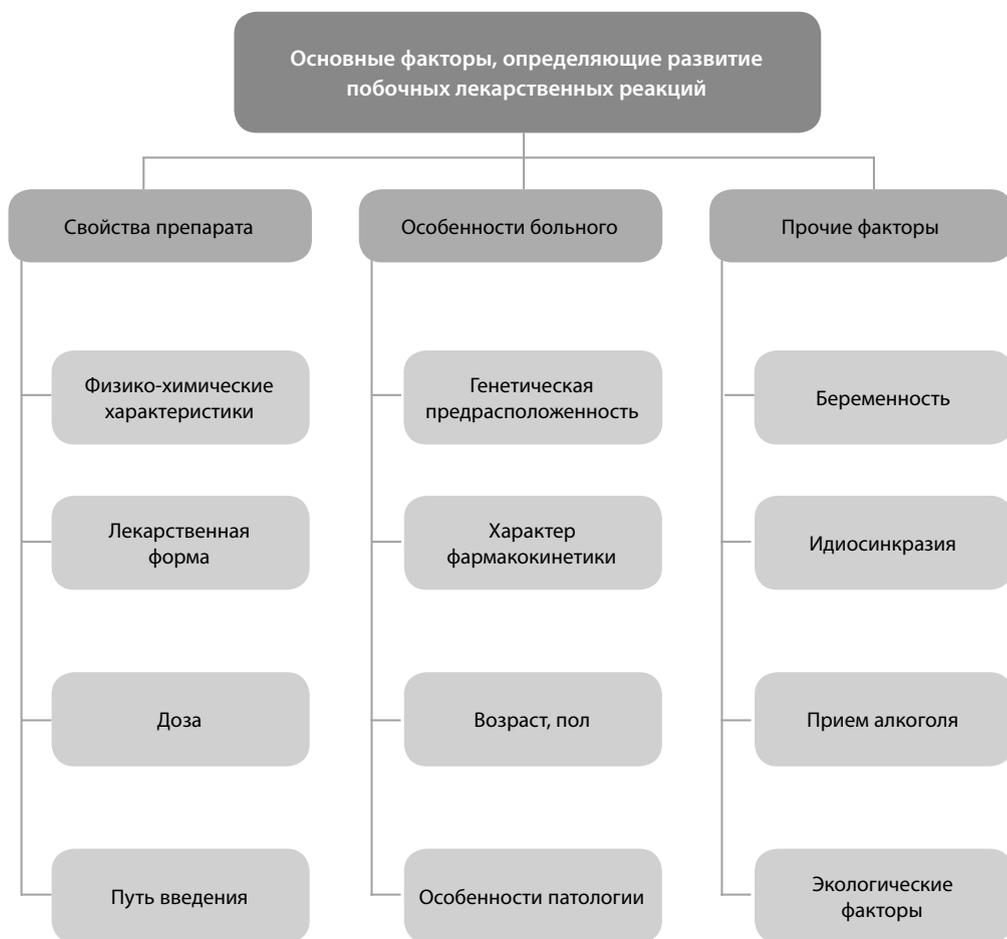


Рисунок 1. Основные факторы, определяющие развитие побочных лекарственных реакций [19]

Figure 1. The major factors defining development of collateral medicinal reactions [19]



Рисунок 2. Фармакотерапевтические группы лекарственных препаратов, повреждающих печень [19]

Figure 2. Groups of the medicines injuring a liver [19]

бензодиазепинов, традиционно рассматриваемых в качестве препаратов выбора в лечении острых алкогольных расстройств и в предупреждении алкогольной эпилепсии и алкогольных психозов [17]. Применение противосудорожных средств в лечении синдрома отмены алкоголя представляется тем более оправданным, что они отличаются более высокой переносимостью и меньшим количеством побочных эффектов в сравнении с бензодиазепинами. Основной механизм гепатотоксичности проявляется в виде реакции гиперчувствительности. Клиническая картина такого поражения печени многообразна: от появлений обычного острого гепатита с умеренной активностью до высокоактивных форм с выраженной желтухой, артритами,

Нейролептики

Особыми гепатотоксическими свойствами обладают антипсихотики I поколения – фенотиазины, и в первую очередь хлорпромазин (*аминазин*) (АН) [20]. Уже с первых лет клинического применения препарата литературу наводнили многочисленные публикации о нарушении функции печени, связанные с его применением. Первые сообщения были от R. H. Boardman (1954), G. Grytting (1954), J. Zatuchni (1954), G. Miller (1954), кто описал развитие патологии печени при приеме АН, включая летальные случаи. В последующем, на протяжении десятилетий, число таких публикаций лавинообразно возрастало и к 2013 году их насчитывалось несколько сотен. Используя обобщенные данные литературных источников, в настоящее время можно говорить об АН как о препарате, способном вызывать легкую и преходящую гиперферментемию, что происходит у 40% больных при долгосрочном применении АН. Механизмы поражения печени преимущественного холестатического или смешанного типа. Острый гепатит при использовании АН наблюдается в соотношении 1:500 лиц, получающих данное психотропное средство. Примерная частота аминазиновой желтухи – 0,5–2%. Клинические проявления патологии печени, обусловленной АН – это тошнота, боли в животе, наступление желтухи, как правило, в пределах от 1 до 5–7 недель. Однако возможно и безжелтушное течение аминазинового гепатита. Описаны случаи летальных исходов, особенно при повторном приеме препарата у лиц с ранее выявляемой гепатотоксичностью на АН [21].

Поражение печени, вызванное хлорпромазином, в первую очередь представлено холангитом, холестазом и очагами гепатоцеллюлярного некроза [22]. Если частота изолированного (не сопровождающегося клиническими симптомами) повышения уровня ферментов печени при лечении фенотиазинами и нейролептиками других химических групп приблизительно одинакова и в среднем составляет 20%, то клинические признаки выраженного лекарственного гепатита обнаруживаются у 0,1–1% пациентов, принимающих фенотиазины, и лишь у 0,002% пациентов, кто принимает галоперидол [8]. Относительная частота манифестных случаев гепатотоксичности галоперидола составляет 1:500. Начало желтухи приходится на 2–6 неделю после старта терапии галоперидолом. Биохимические

кожным васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Морфологическая картина также разнообразна: выраженные «пестрые» некрозы, частое вовлечение в процесс желчных канальцев, значительная эозинофильная инфильтрация печеночной паренхимы, иногда формирование гранулем [18]. Описаны случаи стеатогепатита (крупно- и мелко-везикулярный стеатоз печени с некрозами гепатоцитов) [19]. Следует также отметить, что вызванные вальпроатами нарушения функции печени могут иметь острое начало и прогрессировать, несмотря на отмену приема медикамента. Лабораторный контроль активности ферментов печени рекомендовано проводить до начала терапии вальпроатами и в последующем с регулярным интервалом.

синдромы характеризуют преимущественно холестатический или смешанный тип повреждения печени. Редко наблюдаются легкие и преходящие иммунные реакции: лихорадка, сыпь, эозинофилия. У ¼ пациентов, как правило, в течение 1–2 лет приема препарата может развиваться неалкогольная жировая болезнь печени, что было подтверждено также в эксперименте M. Wilmshoff (2014) с соавторами. Пациенты с «галоперидоловым» поражением печени, вероятно, не имеют перекрестной чувствительности к действию атипичных антипсихотиков [21].

Если говорить о других нейролептиках фенотиазинового ряда (промазин, левомепромазин, флуфеназин, трифлуоперазин, прохлорперазин, прометазин, тиоридазин, перфеназин, перазин), они значительно реже приводят к гепатотоксическим реакциям. О летальных исходах по причине гепатотоксичности при приеме флуфеназина, трифлуоперазина и перфеназина вообще не сообщалось. Напротив, прохлорперазин иногда может приводить к фатальным последствиям. Более того, для этого препарата характерным является хронизация гепатита и переход в билиарный цирроз. У тиоридазина есть некоторые особенности. Так, желтуха развивается в течение нескольких недель до нескольких месяцев терапии; наряду с холестатической реакцией развивается цитотоксический гепатит, который практически никогда не сопровождается иммуноаллергическими проявлениями. О случаях хронизации гепатита или холестаза, а также развитии дуктопении сообщений нет. Описан также эффект гепатотоксичности без появления желтухи при приеме данного препарата [21].

Относительной частотой развития гепатотоксических эффектов сопровождается применение клозапина, оланзапина, рисперидона и кветиапина. А вот молиндон может приводить к выраженной печеночной цитотоксической реакции, в отличие от выше указанных нейролептиков. Реакция как правило развивается отсрочено, через 4–8 недель от начала лечения. При этом желтуха встречается редко и в большинстве случаев она слабо выражена и преходяща; иммуноаллергические реакции и образование аутоантител не типичны; не описаны и случаи острой печеночной недостаточности или дуктопении. При этом пациенты с молиндиновым поражением печени, вероятно, не имеют

перекрестной чувствительности к атипичным антипсихотикам. Локсапин имеет наименьшую гепатотоксичность по сравнению с фенотиазинами и галоперидолом. При его использовании наблюдается незначительное повышение трансаминаз и очень редко клинически значимое повреждение печени. Появление желтухи находится в пределах 3–8 недель приема препарата. Также не описаны случаи острой печеночной недостаточности, дуكتопении и перекрестной чувствительности к атипичным антипсихотикам [23,24].

Важно отметить, что тяжелые формы ОЛПП и смерть пациентов может повлечь за собой прием

Бензодиазепиновые транквилизаторы

Данная группа препаратов широко применяется в современной психиатрии, наркологии и неврологии. Эффект лекарственных средств данной группы реализуется посредством стимуляции тормозной ГАМКергической активности в центральной нервной системе. Основные эффекты данных препаратов: транквилизирующий, гипнотический, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий, противосудорожный. Однако препараты данной группы

Антидепрессанты

Если не считать упомянувшегося ранее нефазодона, проявляющего опасные для печени побочные эффекты, то можно сказать, что антидепрессанты в меньшей степени, чем психотропные средства других классов, способны вызывать серьезное поражение печени. Публикации о тяжелых ОЛПП в связи с приемом антидепрессантов сравнительно немногочисленны, и упоминания о смертельных исходах этих состояний практически отсутствуют, за исключением нескольких случаев летального исхода поражения печени у пациентов, принимавших дулоксетин [26,27].

В литературе встречаются сообщения о случаях лекарственного гепатита при лечении практически всеми представителями этого класса, начиная с трициклических антидепрессантов, ассоциирующихся с более выраженными, чем у современных препаратов, побочными эффектами, и заканчивая

даже небольших доз нейролептиков, что, по-видимому, следует объяснять патологическим процессом по типу идиосинкразии. Особенно драматичными представляются случаи фатального течения ОЛПП у пожилых пациентов в связи с приемом кветиапина, назначавшегося не в качестве антипсихотиков, а для коррекции сна. В. Zarowitz (2011 г.) в статье со звучным названием, основанном на игре слов («Quetiapine not quiet-a-pine – not a sleeper»), и другие авторы предостерегают от использования кветиапина, даже в малых дозах, для лечения бессонницы, особенно в пожилом возрасте [24].

применяются с осторожностью и короткими курсами (от 1 нед. до 1 мес.) в виду наличия побочных эффектов. При этом гепатотоксичность – далеко не самый распространенный нежелательный процесс, по сравнению с симптомами избыточной седации. Так на фоне терапии диазепамом, лоразепамом, хлордиазепоксидом описаны лишь единичные случаи повышения трансаминаз, которые нормализовывались к окончанию курса лечения [21,25].

препаратами новых поколений, характеризующихся более высокой переносимостью. Сообщения об ОЛПП, вызванном приемом традиционных препаратов, в том числе трициклических антидепрессантов и ингибиторов моноаминоксидазы, в последние 15 лет свелись практически к нулю, что, по-видимому, объясняется значительным сокращением частоты их применения. Имеются единичные сообщения о поражении печени вследствие приема мапротилина, тразодона, венлафаксина, мirtазапина. Исключения не составляют и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – флуоксетин, пароксетин, сертралин, циталопрам и эсциталопрам. Считается, что наиболее выраженными гепатотоксическими свойствами среди СИОЗС обладает пароксетин, что выражается в развитии цитостатического гепатита, с относительно редкой распространенностью [28].

Пациенты с повышенным риском лекарственного поражения печени психотропными препаратами

К лицам с повышенным риском развития ОЛПП относят следующие категории пациентов психиатрической: пациенты, страдающие хроническими психозами и принимающие психотропные средства годами; пациенты, длительно принимающие психотропные средства в сочетании с другими лекарственными препаратами; лица, злоупотребляющие алкоголем; потребители

инъекционных наркотиков; дети; лица старческого возраста; пациенты, страдающие ожирением, онкогематологические пациенты [29,30]. Повышенный риск ОЛПП предполагает особую осторожность фармакотерапии с максимально возможным избеганием назначения препаратов с заведомо известными гепатотоксическими свойствами [30].

Заключение

Многие психотропные средства, включая традиционные и наиболее современные препараты, способны вызывать поражение печени, которое в отдельных случаях может иметь тяжелое течение и летальный исход. В психиатрической практике максимальное количество зарегистрированных

случаев тяжелого лекарственного гепатита с возможностью летального исхода преимущественно связано с применением вальпроевой кислоты, некоторых нейролептиков и антидепрессантов. Выделены категории пациентов с повышенным риском лекарственного поражения печени, в том

числе дети, пожилые лица, пациенты, длительно принимающие лекарственные препараты, а также лица, страдающие алкогольной и наркотической зависимостью. В практике лечения психических расстройств по возможности следует избегать назначения лекарственных препаратов с выраженными

гепатотоксическими свойствами, особенно в отношении пациентов с повышенным риском развития осложнений терапии. Острое поражение печени, обусловленное психотропными средствами, требует отмены лекарственных препаратов, назначения антиоксидантов и гепатопротекторов [31].

Литература | Reference

1. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. РМЖ, 2012, № 3, с. 107–112.
Bueverov A. O. Medicinal damages of a liver RMJ, 2012, 3, pp.107–112.
2. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf, 2002, 1(2), pp.159–72.*
3. Shpaner A, Li W, Ankota-Sey V, Botero RC. Drug-induced liver injury: hepatotoxicity of quetiapine revisited. *Eur O Gastroenterol Hepatol, 2008, 20 (11), pp.1106–9.*
4. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. CONSILIUM MEDICUM. Гастроэнтерология. Хирургия, 2013, Т. 12, № 8, с. 3–6.
Bakulin I. G., Sandler Yu. G. Possibilities of application of hepatoprotector in practice of the therapist CONSILIUM MEDICUM. Gastroenterology. Surgery, 2013, 12 (8), pp.3–6.
5. Сиволоп Ю.П. Проблема гепатотоксичности в психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина, 2013, 01, с. 29–32.
Sivolop Yu. P. The problem of hepatotoxicity in psychiatry. Psychiatry and psychopharmacotherapy of P. B. Gannushkin. 2013, 01, pp.29–32.
6. Gupta NK, Lewis JH. Review article: the use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28 (9), pp.1021–41.*
7. Guo JJ, Wigle PR, Lammers K, Vu O. Comparison of potentially hepatotoxic drugs among major US drug compendia. *Res Social Adm Pharm, 2005, 1 (3), pp. 460–79.*
8. Dumortier G, Cabaret W, Stamatiadis L et al. Hepatic tolerance of atypical antipsychotic drugs. *Encephale, 2002, 28 (6), pp. 542–51.*
9. Atasoy N, Erdogan A, Yalug I et al. A review of liver function tests during treatment with atypical antipsychotic drugs: a chart review study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat, 2007, 31 (6), pp. 125–60.*
10. Copur M, Erdogan A. Risperidone rechallenge for marked liver function test abnormalities in an autistic child. *Recent Pat Endocr Metab Immun Drug Dis, 2011, 5 (3), pp. 237–9.*
11. Sedky K, Nazir R, Joshi A et al. Which psychotropic medications induce hepatotoxicity? *Gen Hosp Psychiat, 2012, 34 (1), pp. 53–61.*
12. Theresa M. Gerst et al. Antiepileptics for psychiatric illness: find the right match. *Current Psychiatry, 2010 (December), 9 (12), pp. 50–66.*
13. Власов П.Н., Орехова Н.В., Антонюк М.В., Филатова Н.В. Побочные эффекты вальпроатов. Клиническая эпилептология, 2009, № 1, с. 1–6.
Vlasov P. N., Orekhova N. V., Antonyuk M. V., Filatova N. V. Side effects of valproat. Clinical epileptologia, 2009, no.1, pp.1–6.
14. Высотина Ю.Н., Гурова Н.В., Еремина Ю.О., Пеленков Е.А., Сизых Н.В., Шалда Т.П., Шаповалова Е.А., Гацких И.В. Гепатотоксичность противосудорожных препаратов. Сб. научных трудов по итогам международно-практической конференции «Актуальные проблемы и достижения в медицине», Самара. 07 апреля 2015. 2015, с. 215–218.
Vysotina Yu.N., Gurov N. V., Eremina Yu.O., Pelenkov E. A., Grey N. V., Shald T. P., Shapovalova E. A., Gatsky I. V. Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. The collection of scientific works following the results of the international and practical conference “Current Problems and Achievements in Medicine”, Samara 2015, pp. 215–218.
15. Schmid MM, Freudenmann RW, Keller F et al. Non-fatal and fatal liver failure associated with valproic acid. *Pharmacopsychiat. 2013 Mar, 46(2), pp. 63–8.*
16. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the alcohol withdrawal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev, 2011, 6, CD008537.*
17. Cooper E, Vernon J. The effectiveness of pharmacological approaches in the treatment of alcohol withdrawal syndrome (AWS): a literature review. *O Psychiat Ment Health Nurs, 2012 Sep, 20 (7), pp. 601–12.*
18. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Левчук И.П. Токсические и лекарственные поражения печени /Учебное пособие. Москва, 2012, 68 с.
Alekhovich A. V., Ivanov V. B., Livanov A. S., Levchuk I. P. Toxic and medicinal damages of a liver/ Manual. Moscow, 2012, 68 p.
19. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени. Пособие для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. М: ООО «Бионика Медиа», 2013, 22 с.
Mayev I. V., Polunina T. E. Medicinal damages of a liver. Manual for general practitioners, therapists, gastroenterologists. Moscow, Bionica Media Publ., 2013, 22 p.
20. Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review. *Clin Neuropharmacol, 2012, 35 (5), pp. 244–53.*
21. Волков В.П. Пищеварительная система при антипсихотической терапии (обзор литературы). Часть IV: ятрогенная патология печени (эффект типичных антипсихотиков). Медицинский алфавит, 2017, № 19, Том 2. Практическая гастроэнтерология, с. 39–42.
Volkov V. P. A gastrointestinal tract at antipsychotic therapy (review of literature). Part IV: Yatrogeny pathology of a liver (effect of typical anti-psychotics) Medical alphabet, 2017, 19 (2). Practical gastroenterology, pp. 39–42.
22. MacAllister SL, Young C, Guzdek A et al. Molecular cytotoxic mechanisms of chlorpromazine in isolated rat hepatocytes. *Can O Physiol Pharmacol, 2013, 91 (1), pp. 56–93.*
23. Naharci MI, Karadurmus N, Demir O et al. Fatal hepatotoxicity in an elderly patient receiving low-dose quetiapine. *Am O Psychiat, 2011, 168 (2), pp. 212–3.*
24. Zarowitz BJ. Quetiapine not quiet-a-pine – not a sleeper. *Geriat Nurs, 2011, 32 (1), pp. 46–8.*
25. Иванова Е., Иващенко Д., Савченко Л., Брюн Е., Сычев Д. Неблагоприятные побочные реакции на приеме бензидиазепиновых транквилизаторов, в частности при лечении синдрома отмены алкоголя. *Врач, 2017, № 9, с. 9–13.*

- Ivanova E., Ivashchenko D., Savchenko L., Bryun E., Sychev D.* Adverse collateral reactions on reception of benzodiazepinovy tranquilizers, in particular at treatment of a syndrome of cancellation of alcohol. *Doctor*, 2017, no. 9, pp. 9–13.
26. *Lucena MI, Carvajal A, Andrade RJ, Velasco A.* Antidepressant-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*, 2003, 2 (3), pp.249–62.
27. *Chan CY, New LS, Ho HK et al.* Reversible time-dependent inhibition of cytochrome P-450 enzymes by duloxetine and inertness of its thiophene ring towards bioactivation. *Toxicol Lett*, 2011, 206 (3), pp. 314–24.
28. *De Santy KP, Amabile CM.* Antidepressant-induced liver injury. *Ann Pharmacother*, 2007, 41 (7), pp. 1201–11.
29. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Эксперты Российского общества онкологов – химиотерапевтов RUSSCO. Москва. 2014. Practical recommendations about correction of hepatotoxicity induced by antineoplastic chemotherapy. Experts of the Russian society of oncologists – chemotherapists. RUSSCO. Moscow, 2014.
30. *Логинов А. Ф., Буторова Л. И., Логинов В. А.* Лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *РМЖ. Гастроэнтерология*, 2016, № 11, с. 721–727. *Loginov A. F., Butorova L. I., Loginov V. A.* Medicinal damages of a liver: diagnostics and treatment. *RMJ. Gastroenterology*, 2016, no. 11, pp. 721–727.
31. *Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Кондрашина Э. А. Ю Марченко Н. В., Барановский А. В.* Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Спб., 2017, 116 с. *Raykhelson K. L., Palgova L. K., Kondrashina E. A. Yu., Marchenko N. V., Baranovsky A. V.* Drugs's damages of a liver. Clinical recommendations for doctors. St. Petersburg, 2017, 116 p.