УДК 616-002.5-085:616.36:615.06

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИЛИМАРИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Д.А. Иванова[1], Д.А. Кудлай[2], С.Е. Борисов[1], Н.Ю. Николенко[1]

EFFECT OF SILYMARIN FOR THE PREVENTION OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN TUBERCULOSIS PATIENTS

D.A. Ivanova, S.E. Borisov

С целью изучения эффективности силимарина в профилактике лекарственного поражения печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии проведено ретроспективное когортное исследование, включившее 307 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания. Пациенты основной группы (204 чел.) получали силимарин в дозе 105 мг/сут, начиная со старта противотуберкулезной химиотерапии; пациентам контрольной группы (103 чел.) гепатопротекторы не назначали. Период наблюдения соответствовал длительности интенсивной фазы химиотерапии. Частота лекарственного поражения печени в основной и контрольной группах составила, соответственно, 20,1% (41 из 204 пациентов) и 33,0% (34 из 103), p = 0,018. Эффект силимарина зависел от индивидуального риска лекарственного поражения печени, определяемого по шкале балльной оценки. Только в группе высокого риска препарат способствовал значимому снижению частоты лекарственного поражения печени: 23,2% (13 из 56 пациентов) по сравнению с 65,8% (25 из 38) в контрольной группе (p < 0,001, ОР = 2,83, 95%ДИ 1,67–4,81). При низком исходном риске лекарственного поражения печени назначение силимарина было неэффективным (19,2% и 12,8% в основной и контрольной группах, соответственно, p = 0,320). Таким образом, назначение силимарина показано только пациентам с высоким риском лекарственного поражения печени.

***Ключевые слова**: лекарственное поражение печени, силимарин, лечение туберкулеза, шкала оценки риска*

To evaluate the effect of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury 307 new tuberculosis patients were enrolled to the retrospective cohort study. The patients of silymarin group (n = 204) received silymarin in a dose of 105 mg per day from the start of anti-tuberculosis treatment; patients of control group (n = 103) received only anti-tuberculosis drugs. The follow-up period were equal to the duration of intensive phase of anti-tuberculosis treatment. Drug-induced liver injury was registered in 20.1% (41/204) and 33.0% (34/103) in silymarin and control groups, respectively (p = 0.017, RR 1.64, 95%CI 1.11–2.42). The effect of silymarin was different in groups of high and low individual risk of drug-induced liver injury defined by validated risk assessment scale. Only in patients with high individual risk the rate of drug-induced injury in silymarin group was significantly low: 23.2% (13/56) vs 65.8% (25/38) in control group (p < 0.001, RR = 2.83, 95%CI 1.67–4.81). In patients with low individual risk silymarin had no protective effect (19.2% and 12.8% cases of drug-induced injury in silymarin and control groups, p = 0,320). So, silymarin preventive use indicated only for TB patients with high individual risk of drug-induced liver injury.

***Key words**: drug induced liver injury, silymarin, anti-tuberculosis treatment, risk assessment scale*

Введение

Лекарственное поражение печени (ЛПП) является наиболее частым типом нежелательных реакций при проведении противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) и одной из главных проблем, осложняющих лечение больных туберкулезом в современных условиях. По данным разных авторов, оно развивается у 5,4–67,7% больных туберкулезом [6, 8, 16, 17]; в последние годы имеет место нарастание частоты ЛПП [15]. Именно ЛПП служит основной причиной прерывания химиотерапии (у 11–28% пациентов [8, 17]), ведет к удлинению интенсивной фазы лечения, ассоциируется с высоким риском неудачи лечения и повышением летальности [8, 16], в том числе связанной с развитием острой печеночной недостаточности.

В связи с этим крайне актуальными представляются разработка и внедрение способов профилактики ЛПП. Ключевыми аспектами профилактики, по мнению многих зарубежных авторов, являются выделение групп риска с последующим индивидуальным подбором режима химиотерапии и схемы мониторинга печеночных тестов [3, 6, 17]. При этом рекомендации по определению риска, подбору препаратов и кратности мониторинга значительно различаются, единой общепринятой стратегии нет. Весьма актуальным и перспективным является вопрос медикаментозной профилактики ЛПП, предусматривающей

[1] ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, г. Москва.

назначение препаратов с гепатопротективным действием параллельно проведению ПТХ. Подобная тактика широко используется российскими фтизиатрами, но, к сожалению, основывается преимущественно на эмпирических данных. Клинические исследования по эффективности профилактического применения гепатопротекторов при ЛПП, ассоциированном с ПТХ, немногочисленны и в большинстве своем не отвечают принципам доказательной медицины.

В качестве основных гепатопротекторов в контексте профилактики ЛПП изучались следующие группы веществ: силимарин, эссенциальные фосфолипиды, урсодезоксихолевая кислота, N-ацетилцистеин, поликомпонентные фитопрепараты. Одним из наиболее распространенных в отечественной фтизиатрической практике (в том числе по экономическим причинам) является назначение препаратов силимарина.

Силимарин представляет собой смесь биофлавоноидов расторопши пятнистой (*Sylibum marianum*), основным лечебным компонентом которой является силибинин. Содержание последнего в разных генерических препаратах силимарина варьируется в зависимости от генетических особенностей (хеморасы) расторопши, используемой в качестве сырья, региона ее произрастания, способов обработки [4]. В терапевтических дозах препарат не влияет на активность ферментов I и II фаз биотрансформации; не исключено влияние на метаболизм пиразинамида [18]. В условиях фоновой патологии печени и желчевыводящей системы фармакокинетика силимарина может значительно меняться. Основные гепатотропные эффекты силимарина включают: антиоксидантный, мембраностабилизирующий, противовоспалительный (антицитокиновый), антиапоптотический, антиканцерогенный, противовирусный (в доклинических исследованиях на модели HCV-инфекции) [4]. В экспериментах S. Eminzade с соавт. (2008), S. Maryam с соавт. (2008) *in vivo* препарат уменьшал выраженность токсического повреждения печени противотуберкулезными препаратами [9, 14]. Клинические исследования силимарина подтвердили его эффективность в отношении профилактики ЛПП у пациентов, получающих такрин, нейролептики, цитостатики [4]; его применение у больных туберкулезом остается предметом дискуссии. К настоящему времени проведено 13 клинических исследований (по одному – в Иране и Таиланде, остальные – в Китае). Подробные результаты девяти локальных исследований недоступны в международных базах данных, остальные отражены в таблице 1. Выводы этих исследований можно сгруппировать в три основных мнения:

Таблица 1. Исследования эффективности препаратов силимарина в профилактике лекарственного поражения печени у больных туберкулезом

Источник	Дизайн исследования	Число больных (*абс.*)	Определение ЛПП	Критерии исключения	Препарат силимарина	Период наблюдения, недели	Доля ЛПП в основной и контрольной группах	*p*
J. Gu et al., 2015 (Китай)	РКИ, открытое многоцентровое	568	Любое повышение АЛТ ± симптомы – повод для прерывания химиотерапии	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, патология печени, любые тяжелые заболевания, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Силибинин-фосфолипидный комплекс, 210 мг/сут 8 недель	8	9/277 vs 18/291	> 0,05
M. Marjani et al., 2015 (Иран)	РКИ, двойное слепое	70	АЛТ > 5 N или АЛТ > 3N+ симптомы гепатита	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, АЛТ > 2 N, любая патология печени, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Ливергол, 420 мг/сут 2 недели	24	6/ 35 vs 3 /35	> 0,05
C. Luangchosiri et al., 2015 (Таиланд)	РКИ, двойное слепое	55	АЛТ > 2 N, ОБ > 1.5 мг/дл или любое повышение АЛТ + симптомы гепатита	Хронические формы ТБ, возраст < 18 лет, АЛТ > 2 N, любая патология печени, злоупотребление алкоголем, ВИЧ-инфекция, беременность и лактация	Силимарин, 420 мг/сут 4 недели	4	1/27 vs 9/28	0,012
S. Zhang et al., 2016 (Китай)	РКИ, открытое	370	1) АЛТ > 3 N, ОБ > 2 N; 2) любое повышение АЛТ и/или билирубина; 3) АЛТ > 2 N и/или ОБ > 2 N	Патология печени, злокачественные образования, злоупотребление алкоголем, прием других гепатотоксичных лекарств, возраст < 12 лет	Капсулы Sylibummarianum, 400 мг/сут 8 недель	8	1) 1/183 vs 0/187 2) 80/183 vs 67/187 3) 46/183 vs 28/187	0,31 0,12 0,01

РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ЛПП – лекарственное поражение печени, ОБ – общий билирубин, НПР – нежелательная побочная реакция, ТБ – туберкулез.

1) препарат эффективен и безопасен [1, 12];

2) препарат безопасен, но неэффективен и/или оказывает частичный положительный эффект (снижает частоту симптоматичного ЛПП) [10, 13];

3) препарат неэффективен и может самостоятельно индуцировать ЛПП [20].

Авторами двух систематических обзоров (2008 и 2015 гг.) не обнаружено значимого эффекта силимарина, равно как и других гепатотропных субстанций, в профилактике ЛПП у больных туберкулезом; констатирована необходимость дальнейших исследований более высокого качества [11, 19]. Суждение о реальной эффективности препарата, которое может быть экстраполировано на современную российскую популяцию, по результатам данных работ затруднено в связи с различиями критериев диагноза ЛПП, сроков назначения препарата, его дозировки, генерической формы, критериев отбора больных и сроков наблюдения. Подавляющее большинство исследований проведено в азиатской популяции.

Остается дискутабельным еще один вопрос: стоит ли применять гепатопротекторы у всех пациентов, начиная со старта ПТХ, или ограничиться только группами риска? Предполагается, что ответ на этот вопрос должен учитывать частоту ЛПП у больных туберкулезом, реальную клиническую эффективность препарата у пациентов с факторами риска и без таковых, а также фармакоэкономические аспекты.

Цель исследования

Оценка эффективности длительного приема препаратов силимарина в качестве средства медикаментозной профилактики лекарственного поражения печени, в том числе в зависимости от индивидуального риска.

Материал и методы исследования

Ретроспективное когортное исследование проведено на базе Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом. В исследование включено 307 впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения для проведения интенсивной фазы ПТХ в период с июля 2009 года по июль 2015 года. Критериями включения являлись возраст 18 лет и старше, впервые выявленный туберкулез органов дыхания. Критериями невключения – диссеминированный и генерализованный туберкулез, ВИЧ-инфекция, наличие злокачественных новообразований, беременность, длительность интенсивной фазы менее 60 дней. Пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 204 человека, получавших препарат силимарина («Карсил», «Софарма», Болгария) в дозе 105 мг/сут, начиная со старта ПТХ. Вторую (контрольную) – 103 пациента, не получавших с профилактической целью никаких гепатопротекторов. Период наблюдения соответствовал индивидуальной длительности интенсивной фазы ПТХ (медиана – 145 дней, интерквартильный размах – 111–201 день).

Первичной переменной интереса являлась частота ЛПП в исследуемых группах. Случай ЛПП определяли по результатам регулярного клинико-лабораторного мониторинга [5] с использованием критериев The American Thoracic Society (ATS, 2006 г.) и Консенсуса экспертов по лекарственному поражению печени (2011):

1) повышение аланиновой трансаминазы в три раза и более от верхней границы нормы (≥ 3N) при наличии симптомов гепатита (тошноты, анорексии, слабости, желтухи, болей в правом подреберье) и/или при повышении уровня общего билирубина ≥ 2N);

2) повышение аланиновой трансаминазы ≥ 5N независимо от наличия симптомов и уровня билирубина;

3) повышение щелочной фосфатазы ≥ 2N, особенно в сочетании с повышением гамма-глютамилтранспептидазы [7, 17].

В каждом случае обязательным являлось исключение нелекарственных причин поражения печени (острых вирусных гепатитов, злоупотребления алкоголем и наркотиками, патологии желчевыводящих путей и т.д.).

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, характеристикам туберкулезного процесса, режимам химиотерапии, наличию патологии печени; статистически значимых межгрупповых различий по указанным параметрам не обнаружено (табл. 2).

Для оценки индивидуального риска ЛПП использовали оригинальную валидированную шкалу балльной оценки, учитывающую наличие четырех основных факторов риска (женский пол, дефицит питания, активное табакокурение, отягощенный аллергологический анамнез). Для каждого пациента подсчитывали суммарный балл по данной шкале; при сумме баллов 35 и выше пациента относили в группу высокого риска ЛПП, менее 35 баллов – в группу низкого риска. По данным ранее проведенного исследования [2], эффективность прогноза (доля правильно предсказанных случаев ЛПП) с использованием шкалы составила 76,7%, чувствительность – 80,0%, специфичность – 75,0%.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 11.5 for Windows. Для сравнения групп по качественным признакам использовали тест χ^2 (точный критерий Фишера), по количественным – критерий Манна-Уитни. При сравнении групп рассчитывали показатели абсолютного и относительного риска, а также определяли показатель ЧБНЛ – число больных, нуждающихся в назначении силимарина для предотвращения одного случая ЛПП. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 2. Основные клинико-демографические характеристики 435 больных, включенных в исследование

Показатель	Основная группа (n = 204)		Контрольная группа (n = 103)		p [1]
	абс.	%	*абс.*	%	
Мужской пол	92	45,1	52	50,5	0,398
Возраст, лет (медиана и интерквартильный размах)	29 (23–43,5)		33 (23–53)		0,077
Инфильтративный туберкулез	136	67,6	69	67,0	0,898
Деструкция легочной ткани	114	55,9	63	61,2	0,390
Поражение обоих легких	37	18,1	24	23,3	0,186
Бактериовыделение	94	46,1	49	47,6	0,810
Лекарственная устойчивость	161	78,9	81	78,6	1,00
Дефицит питания [2]	103	50,5	45	44,1	0,331
Избыточное потребление алкоголя [3]	28	13,8	11	10,6	0,630
Курение	117	57,4	70	68,0	0,080
Заболевания печени	25	12,3	15	14,6	0,388
в т.ч. вирусные гепатиты	16	7,8	5	4,9	0,230
Любое повышение уровня АЛТ до начала лечения	41	20,2	24	24,2	0,457
Аллергия к любым лекарственным препаратам в анамнезе	37	18,1	28	27,2	0,076
Стартовый режим химиотерапии:					
I/III	145	71,1	68	66,0	0,690
II	46	22,6	28	27,2	
IV (индивидуальный)	14	6,9	7	6,8	

Примечания:
[1] по критерию χ^2 или точному критерию Фишера (для качественных показателей), критерию Манна-Уитни (для количественных);
[2] ИМТ менее 18,5 кг/м^2, альбумин менее 35 г/л, потеря массы тела 5% и более от исходной за последние 3 месяца;
[3] потребление этанола более 40 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин на протяжении последнего года.

Результаты исследования

Изменения печеночных тестов в группе силимарина зарегистрированы у 118 из 204 больных (57,8%, 95%ДИ 51,0–64,4%), в контрольной группе – у 74 из 103 больных (71,8%, 95%ДИ 62,5–79,7%), p = 0,018 по точному критерию Фишера.

Частота случаев ЛПП (согласно выбранным критериям) в группе силимарина составила 20,1% (41 из 204 больных, 95%ДИ 15,1–26,1%), в контрольной группе – 33,0% (34 из 103 больных, 95%ДИ 24,7–42,6%, p = 0,017 по точному критерию Фишера).

Таким образом, прием силимарина снижал риск ЛПП в 1,64 раза (95%ДИ 1,11–2,42). При этом число пациентов, которым необходимо было назначить препарат для предотвращения одного случая ЛПП (показатель ЧБНЛ), было достаточно большим, составив восемь человек.

В группе силимарина была достоверно меньше потребность в отмене препаратов в связи с гепатотоксическими реакциями: 25,0% по сравнению с 40,8% в контрольной группе (p = 0,006 по точному критерию Фишера). Кроме того, неожиданным эффектом явилось значимое увеличение частоты абациллирования среди больных с исходным бактериовыделением, получавших силимарин, по сравнению с контрольной группой (90,9% по сравнению с 77,8%, p = 0,028 по критерию Фишера). Последний факт требует уточнения и дальнейшего изучения в ходе дальнейших исследований с большей мощностью выборки.

Следующим шагом стала оценка эффективности силимарина в зависимости от индивидуального риска ЛПП. Результаты сравнения частоты ЛПП на фоне приема силимарина и без приема гепатопротекторов в группах больных с высоким (94 чел.) и низким (213 чел.) индивидуальным риском ЛПП по шкале балльной оценки представлены на рисунке. В группе высокого риска эффективность препарата была очевидной (рис. 1, а): доля больных с ЛПП среди получавших силимарин (23,2%) была значительно меньше, чем в контрольной группе (65,8%, p < 0,001 по критерию Фишера). Препарат снижал риск ЛПП в 2,83 раза (95%ДИ 1,67–4,81), или на 42,6%; число больных, которые нуждались в назначении препарата для предотвращения хотя бы одного случая ЛПП (ЧБНЛ), составило всего два человека.

Напротив, в группе низкого риска ЛПП эффективность силимарина не подтверждена (рис. 1, б). Более того, среди больных, получавших препарат, частота ЛПП была выше (статистически незначимо), чем при отсутствии гепатопротекторов (19,2% и 12,8%, соответственно, p = 0,320).

Наличие фоновой патологии печени (в частности, хронического вирусного гепатита) не влияло на эффект силимарина: при стратификации когорт по данному признаку значимых различий в эффективности препарата не отмечено. Следует заметить, что ни у одного из 16 пациентов с вирусным гепатитом, получавших силимарин, не отмечено развития ЛПП, в то время как при отсутствии гепатотропной профилактики в такой же ситуации ЛПП развилось у двух из пяти пациентов (40%, p = 0,048 по точному критерию Фишера).

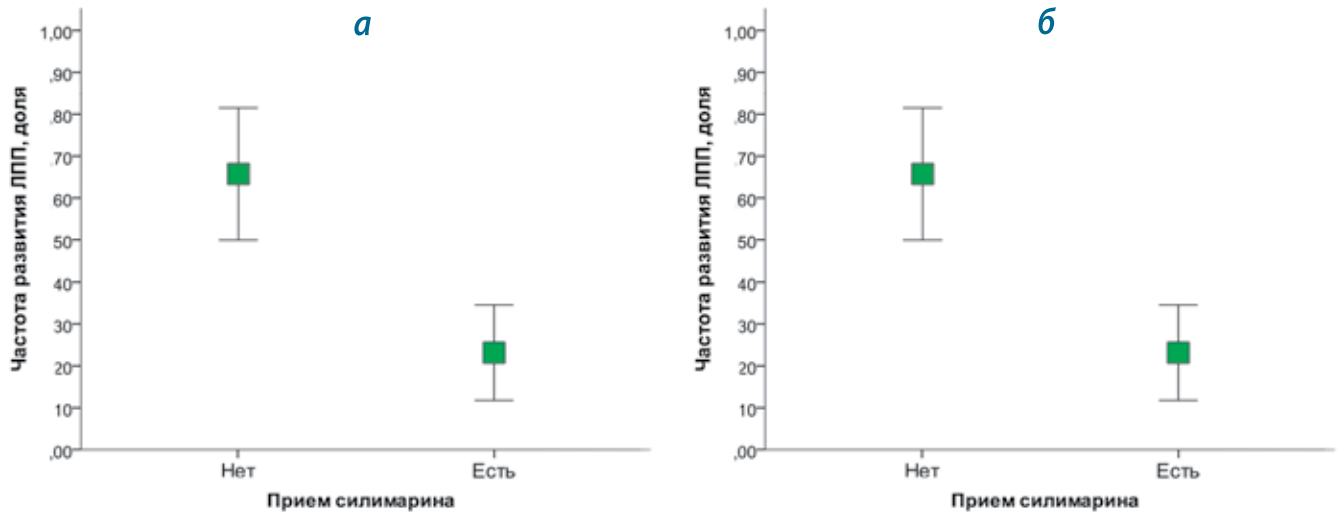

Рис. 1. Эффективность профилактического приема силимарина при различном исходном риске лекарственного поражения печени:
а) в группе высокого риска (сумма баллов по шкале риска – 35 и более); б) в группе низкого риска (сумма баллов – менее 35)

Обсуждение

Результаты исследования позволяют сделать два основных вывода. Во-первых, впервые подтверждена эффективность длительного приема силимарина в профилактике ЛПП у больных туберкулезом в российской популяции. Во-вторых, обнаружено, что эффект препарата не универсален и проявляется только при его назначении пациентам из группы высокого риска. В группе низкого риска эффект отсутствует; более того, имеет место тенденция к большей частоте ЛПП у больных, получавших силимарин. Причины этого неизвестны; в качестве одной из гипотез можно предположить, что факторы, определяющие низкий риск ЛПП по шкале балльной оценки (в частности, мужской пол и курение) определенным образом влияют на фармакокинетические параметры и фармакологическое действие препарата. Возможно, различный исходный риск ЛПП является одной из причин расхождений в результатах ранее проведенных исследований эффективности силимарина [10, 12, 13, 20]. Кроме того, не вполне ясным остается эффект препарата у больных с активным фоновым заболеванием печени. Низкая доля таких пациентов в исследовании, особенности оценки риска по шкале (без учета патологии печени) не позволяют сделать достоверные выводы о роли данного фактора как дополнительного показания к профилактическому назначению силимарина. Эффективность силимарина у больных с патологией печени (в частности, с хроническими вирусными гепатитами В и С) требует изучения в рамках дополнительного исследования с соответствующим дизайном.

Полученные результаты дают возможность проведения целенаправленной медикаментозной профилактики ЛПП – эффективной и с медицинской, и с экономической точки зрения. Следует отметить, что в рамках данного исследования (в отличие от зарубежных аналогов) препарат назначали в минимальной дозе, которая согласно инструкции производителя являлась достаточной для профилактического применения.

Заключение

Длительный прием силимарина в дозе 105 мг/сут на фоне противотуберкулезной химиотерапии способствует клинически и статистически значимому снижению риска лекарственного поражения печени (в 2,83 раза, 95%ДИ 1,67–4,81) только в группе высокого риска. Принадлежность пациента к данной группе (число баллов по шкале индивидуального риска 35 и более) может рассматриваться как показание к назначению силимарина. В группе низкого риска назначение силимарина является нецелесообразным. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией печени, требующей специфической гепатотропной терапии.

Литература

1. Ерохин В.В., Панасек И.А., Адамович Н.В. Клинико-морфологические критерии лекарственного гепатита у больных туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза. – 1991. – № 1. – С. 35-41.

2. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – № 9. – С. 40-48.

3. Лечение туберкулеза: рекомендации. – 4-е изд. – ВОЗ: Европейское Региональное бюро ВОЗ, 2011. – 183 с.

4. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. – Симферополь: ИТ «Ариал», 2013. – 384 с.

5. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации: приказ Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. – М.: МАИ, 2003. – 347 с.
6. Agal S., Baijal R., Pramanik S. et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – P. 1745-1752.
7. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clin. Pharmacol. Ther. – 2011. – N. 89. – P. 806-815.
8. Ambreen K., Sharma R., Singh K.P., Kumar S. Anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review// Int. J. Adv. Biotechn. Res. – 2014. – Vol. 5. – N. 3. – P. 423-37.
9. Eminzade S., Uraz F., Izzettin F.V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals // Nutr. Metab. (Lond). – 2008. – Vol. 5. – N. 5. – P. 18.
10. Gu J., Tang S.-J., Tan S.-Y. et al. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury // Int. J. Clin. Experiment. Med. – 2015. – Vol. 8. – N. 3. – P. 4320-4327.
11. Liu Q., Garner P., Wang Y. et al. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies // BMC Public Health. – 2008. – Vol. 8. – P. 365.
12. Luangchosiri C., Thakkinstian A., Chitphuk S. et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury // BMC Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Vol. 15. – P. 334.
13. Marjani M., Baghaei P., Kazempour Dizaji M. et al. Evaluation of hepatoprotective effect of silymarin among under treatment tuberculosis patients: a randomized clinical trial // Iranian J. Pharmaceutical Research. – 2016. – Vol. 15. – N. 1. – P. 247-252.
14. Maryam S., Bhatti A.S.A., Shahzad A. Protective effects of silymarin in isoniazid induced hepatotoxicity in rabbits // Ann. King Edward Med. Uni. – 2010. – N. 16. – P. 43-47.
15. Nagayama N., Masuda K., Baba M. et al. Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin // Kekkaku. – 2003. – Vol. 78. – N. 4. – P. 339-346.
16. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. Experimental Hepatology. – 2012. – Vol. 3. – N. 1. – P. 37-49.
17. Saukkonen J.J., Cohn D.L., Jasmer R.M. at al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 174. – P. 935-52.
18. Wu J.-W., Tsai T.H. Effect of silibinin on the pharmacokinetics of pyrazinamide and pyrazinoic acid in rats // Drug Metabolism and Disposition. – 2007. – Vol. 35. – N. 9. – P. 1603-1610.
19. Wu S., Xia Y., Lu X. et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 30. – N. 3. – P. 540-545.
20. Zhang S., Pan H., Peng X. et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2016. – Vol. 31. – N. 2. – P. 409-416.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна *– ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (499) 269-14-10, факс + 7 (495) 964-86-37
e-mail: d-ivanova@list.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич *– профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, доктор медицинских наук*
Адрес: 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 15, корп. 1
Тел. + 7 (985) 761-02-37
e-mail: d62@lenta.ru

Борисов Сергей Евгеньевич *– заместитель директора по научно-клинической работе ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (903) 777-06-56
e-mail: sebarsik@gmail.com

Николенко Николай Юрьевич *– научный сотрудник научно-клинического отдела ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»*
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. + 7 (916) 970-61-16
e-mail: nko_mnpc@mail.ru