

УДК 616.36:615.065:618.3

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Е.Ю. Еремина¹, А.В. Герасименко², И.В. Герасименко¹,

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева»,

²ГБУЗ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск

Еремина Елена Юрьевна – e-mail: eeu61@mail.ru

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

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

The article is devoted to the up-to-date data of the drug-induced liver diseases (DILD) problem in pregnancy and series of the clinical monitoring accomplished by the authors. It contains the DILD risk factors, the main mechanisms and the clinical variants of the liver injuries and the main DILD diagnostics and treatment principles in pregnancy.

Key words: drug-induced liver diseases, pregnancy, mechanisms, clinical variants, diagnostics principles, treatment.

На сегодняшний день все чаще в своей практической деятельности врачи сталкиваются с лекарственными поражениями печени (ЛПП). Особенно актуальна эта проблема для беременных, поскольку применение лекарственных препаратов во время беременности, в том числе многокомпонентных схем лечения, стало рутинной практикой. Следуя различным программам, протоколам и рекомендациям, направленным на улучшение состояния беременной, плода и новорожденного, врачи подчас забывают о возможности развития ЛПП у женщины, возможного на фоне приема любого лекарственного препарата, растительного средства или БАД. Кроме того, соответствие стереотипов профилактики и лечения большинства заболеваний при беременности некоторым отечественным рекомендациям отнюдь не мешает им существенно отличаться от международных стандартов [1]. Для обозначения потенциального риска лекарственного средства (ЛС) для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. была разработана австралийская классификация (ADEC). На основании рекомендаций FDA [2] выделяют следующие категории ЛС в зависимости от тератогенности:

- категория А: ЛС, входящие в эту группу, безвредны для плода на протяжении всей беременности;
- категория В: экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия либо наблюдаемые у животных осложнения не обнаружены у детей, матери которых принимали ЛС, входящие в эту группу;
- категория С: на животных выявлено тератогенное или эмбриотоксическое действие ЛС, контролируемых испытаний не проводилось либо действие препарата не изучено;
- категория D: применение ЛС сопряжено с определенным риском для плода, однако польза от их применения превосходит возможное побочное действие;
- категория Х: доказано тератогенное действие препаратов этой группы, их прием противопоказан до и во время беременности.

В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA: А – отсутствие риска; В («best» – лучшие) – нет доказательств риска; С («caution» – осторожность) – риск не исключен; D («dangerous» – опасные) – риск доказан; Х – противопоказаны при беременности. Если следом за названием препарата указано две буквы, то это свидетельствует о разном повреждающем эффекте лекарства на разных сроках беременности.

Начиная с 1997 г., FDA разрабатывает новые регламентации по улучшению системы определения риска при беременности. Буквенные обозначения категорий риска в инструкции по медицинскому применению ЛС заменяются более подробной текстовой информацией об их безопасности в период гестации и кормления грудью. На основании этой информации в инструкциях представлены клинические рекомендации по применению ЛС и их дозированию у беременных [3].

Не оспаривая необходимость назначения ЛС беременным по показаниям, авторы хотели бы остановиться на необходимости более строгого мониторинга побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов и, прежде всего, в плане развития ЛПП.

В нашей практике неоднократно наблюдались случаи развития ЛПП у беременных, поэтому мы решили провести анализ данной проблемы в Республике Мордовия по данным ГБУЗ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» и консультациям главного гастроэнтеролога Минздрава Республики Мордовия.

За период 2009–2011 гг. нами были зарегистрированы 22 случая ЛПП (острого лекарственного гепатита) у беременных в возрасте 19–29 лет на сроках беременности от 8 до 32 недель (3 случая в I триместре, 7 – во II и 12 – в III триместре). Из них 4 женщины перенесли процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в том числе у одной беременность была двойней мужского пола. У 20 женщин беременность была первой, в том числе у 13 – после нескольких неудачных попыток сохранить беременность на ранних сроках или предшествующего многолетнего лечения бесплодия. В 14 случаях ЛПП развилось на фоне

предшествующей беременности гормональной терапии. Все женщины, перенесшие ЭКО, получали гормональную терапию и в период беременности. Необходимость прерывания беременности в I триместре возникла у 1 женщины с высокоактивным лекарственным гепатитом на фоне применения Элевита пронаталь, Фенюльса и Йодомарина. Во II триместре прерывание беременности по медицинским показаниям осуществлено у 2 женщин: у первой – в связи с холестатическим вариантом высокоактивного лекарственного гепатита, развившимся на фоне применения Утрожестана, Йодомарина и Элевита пронаталь; у второй – на фоне поликомпонентной терапии, включающей в себя Витрум пренатал, Кальцемин, Курантил, Флебодиа и Бруснивер. Преждевременное родоразрешение на сроках 30–34 недели было выполнено 3 женщинам. Причиной прерывания беременности служил прогрессивный рост активности сывороточных трансаминаз (свыше 10 норм) и появление признаков коагулопатии, которые в совокупности расценивались как угроза развития острого жирового гепатоза беременных.

За 2012 год авторами зарегистрированы уже 23 случая ЛПП у беременных, из которых 4 женщины перенесли ЭКО. У 20 из них был диагностирован лекарственный гепатит и в 3 случаях – ЛПП смешанного генеза (варианты сочетания признаков печеночного цитолиза, внутрипеченочного холестаза, иммуноаллергического поражения печени, синдрома Бадда-Киари). В 5 случаях возникла необходимость досрочного родоразрешения (на сроках от 28 до 34 недель), из которых в 2 случаях была многоплодная беременность (двойни мужского пола) после ЭКО.

Развитие ЛПП у беременных ассоциировалось с одновременным приемом, как минимум, трех ЛС (от 3 до 12 препаратов одновременно и от 4 до 32 таблеток в день), среди которых чаще всего встречались (в порядке убывания) витаминно-минеральные комплексы (Витрум пренатал форте, Элевит пронаталь, Компливит), прогестерон- и эстрогенсодержащие препараты (чаще Дюфастон и Утрожестан), Кальцемин, Йодомарин, Курантил, различные препараты железа, Магне В6, Актотегин, парацетамол, Флебодиа, Бруснивер, антибиотики (Амоксиклав, Азитромицин).

Безусловно, современная медицина немыслима без применения ЛС. Прежде чем новый препарат поступит на фармацевтический рынок, он проходит ряд стадий клинических испытаний, в которых важнейшим этапом является проверка безопасности ЛС. К сожалению, наименее изученной областью клинической фармакологии является изучение влияния ЛС на течение и исходы беременности, состояние беременной, плода и новорожденного. Данные о безопасности ЛС во время беременности основаны, как правило, на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике [4].

Не менее 80–90% женщин принимают различные ЛС во время беременности по назначению врача и без врачебного назначения [5, 6]. Применение же поливитаминно-минеральных комплексов, препаратов железа, кальция и йода беременными вообще стало рутинной практикой, хотя и для них соотношение «польза – риск» для беременной и плода на сегодняшний день окончательно не уста-

новлено. В ряде случаев их прием может иметь нежелательные последствия для матери и плода [6, 7]. Следует также признать, что в мире нет средств, «охраняющих» беременность, «улучшающих маточно-плодный кровоток» и ликвидирующих гипоксию плода [1].

В связи с изменением функционирования печени и других органов и систем, гипоальбуминемией, вызванной эффектом «разведения», склонностью к развитию внутрипеченочного и внепеченочного холестаза, нарушающего выведение ЛС и их метаболитов, появлением дополнительного плацентарного «круга кровообращения», у беременных заметно изменяется фармакокинетика ЛС [6, 8]. Поэтому многие считающиеся безопасными медикаменты могут быть потенциально опасными у беременных [8, 9]. К сожалению, далеко не каждый врач владеет полной информацией о действии ЛС. Во многом это объясняется отсутствием у нас классификации категорий риска применения ЛС во время беременности, существующей в других странах. Но все они делят препараты по степени риска при их применении по отношению к плоду. Талидомидовая трагедия 50–60-х годов XX века, оставившая по разным подсчетам до 12 000 детей с врожденными уродствами вследствие приема беременными талидомида как средства от токсикоза, привела к акценту проводимых исследований ЛС в сторону изучения их эмбриотоксичности. Вместе с тем, в настоящее время, в связи с избытком ЛС, применяемых беременными, постепенно встает новая проблема. Это проблема гепатотоксичности ЛС для беременной. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», среднее количество одновременно назначенных препаратов составило 3,8 (от 0 до 16), а в I триместре – 3,2 (от 0 до 10) [4].

Теоретически каждое ЛС является потенциально опасным для печени беременных, поскольку функциональная нагрузка на нее в этот период существенно возрастает. Различные клинические варианты лекарственного поражения печени, начиная от субклинических форм, таких как стеатоз и малоактивный лекарственный гепатит, до фульминантной печеночной недостаточности, описаны при- близительно для 1200 ЛС [10].

ЛПП у беременных могут иметь самую разнообразную клиническую картину, и их довольно сложно дифференцировать, поскольку требуется проведение значительного объема диагностических исследований за короткий срок. К тому же, часть высокоинформативных исследований, таких как КТ, МРТ, ЭРПХГ, иногда даже – ЭГДС, невозможно или нежелательно проводить в период беременности. В этих случаях могут помочь общие принципы диагностики ЛПП [11], к которым прежде всего относятся тщательное изучение лекарственного анамнеза, как минимум, в течение 3 месяцев, и исключение иного генеза поражения печени (вирусного, аутоиммунного гепатита, наследственных гепатозов).

Выделить конкретный препарат, ответственный за ЛПП у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Развитие ЛПП определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью его приема, концентрацией в сыворотке крови, возрастом больных (дети и старшие возрастные группы более чувствительны к

лекарствам), генетическими факторами, одновременным приемом нескольких ЛС, предшествующими заболеваниями печени, нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы и др. [6, 12]. Для построения оптимальной тактики лечения беременной с ЛПП принципиально важным является определение основного механизма токсического действия ЛС на печень: прямого гепатотоксического, токсического действия метаболитов ЛС, идиосинкразии или иммуноаллергического [13].

Прямые гепатотоксические эффекты ЛС реализуются посредством цитолитического, холестатического или смешанного механизма поражения печени [13, 14]. В развитии ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома P450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС [15]. При этом нарушается детоксикационная, белковосинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности [13, 15]. Идиосинкразия характеризуется индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС либо образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [16, 17]. Продemonстрирована возможность повторного развития ЛПП не только при назначении лекарственных средств одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов [17]. Иммуноаллергические ЛПП проявляются гранулематозным поражением печени в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне аллергических реакций на ЛС по типу гиперчувствительности замедленного типа [18]. В ряде случаев ЛПП может приобрести аутоиммунный характер – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита [6, 18].

Лекарственная терапия может спровоцировать развитие специфической патологии печени у беременных, такой как гестоз и внутрипеченочный холестаз беременных, а также усугубить выраженность их клинических проявлений и последствий. Установлено, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, – острый жировой гепатоз беременных, в 21% случаев ассоциируется именно с приемом ЛС [19].

Спектр ЛС, растительных препаратов и БАД, назначаемых и принимаемых самостоятельно беременными, в современных условиях чрезвычайно широк и, к сожалению, не всегда обоснован клиническими показаниями. Красной линией проходит назначение витаминной терапии беременным. Считается, что многие проблемы новорожденных связаны с гиповитаминозами во время беременности, особенно с дефицитом фолиевой кислоты, витаминов С, В1 и В6. С дефицитом некоторых витаминов связывают фетоплацентарную недостаточность, с недостатком пиридоксина – развитие гестоза [20, 21]. С другой стороны, имеются данные о небезопасности передозировок витаминов А, D, Е и С для беременной и плода, а также о неблагоприятных последствиях взаимодействия ряда витаминов и микроэлементов.

Передозировка витаминов может приводить к не менее серьезным последствиям, чем их дефицит. Их симптома-

тика может существенно отличаться – от сонливости, тошноты, рвоты, покраснения лица и болей в костях при передозировке витамина А до тяжелого поражения почек, преждевременного кальциноза плаценты и кислородного голодания плода при избыточном поступлении в организм беременной женщины витамина D [22]. Избыточное поступление в организм беременной женщины витамина D способствует также развитию чрезмерной плотности костей его черепа, что повышает риск травмирования головного мозга ребенка во время родов [22]. Хроническая передозировка витамина А в I триместре беременности может вызвать у эмбриона грубые пороки развития центральной нервной системы, сердца, почек, половых органов и конечностей. Передозировка витамина С в определенной степени участвует в развитии поздних токсикозов беременности и может спровоцировать выкидыш, а избыток витамина Е повышает риск акушерских кровотечений. Результаты Британского исследования применения высоких доз витаминов С и Е, обладающих антиоксидантными свойствами, которые, как полагали, смогут защитить женщин от преэклампсии, показали, что витамины не только не защищали беременных от этого опасного осложнения, но, напротив, способствовали ее развитию [23]. В ряде работ совместное применение витаминов С и Е оценивалось как неблагоприятное, поскольку ассоциировалось с развитием артериальной гипертензии и преждевременными родами [7, 10, 12]. Хорошо известны несовместимые комбинации: витамина С с витамином В1, В12 и медью; витамина А – с В12 и К; витамина Е с В12, К и железом; железа – с кальцием и магнием; кальция – с марганцем и цинком.

В особую группу риска по развитию ЛПП следует отнести пациенток с ЭКО. Данная процедура подразумевает под собой большую лекарственную, в том числе гормональную, нагрузку. Вместе с тем, как минимум, в 4,3% случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом половых гормонов [12–15]. Роль гормональных препаратов в развитии ЛПП у беременных обусловлена еще и тем фактом, что они способствуют нарушению желчевыделения, а, следовательно, задержке в печени токсичных метаболитов [14].

На основании анализируемых случаев нами были отмечены некоторые особенности ЛПП у беременных – прежде всего, малосимптомность или асимптомность клиники. У 76% женщин ЛПП было диагностировано лишь на основании повышения активности сывороточных трансаминаз. При целенаправленном анализе жалоб половину пациенток беспокоила слабость, у 23% женщин наблюдался периодический кожный зуд незначительной интенсивности, у 11% – умеренная периодическая боль в эпигастрии и/или правом подреберье, у 5% – миалгии, артралгии и вечерний субфебрилитет. Желтуха была отмечена у 9% пациенток, умеренная гепатомегалия – у 27%, спленомегалия, расширение селезеночной, портальной вены – у 8%, небольшой асцит – у 2%, кожные аллергические высыпания (крапивница, дерматит) – у 2% беременных с ЛПП. У 56% беременных с ЛПП наблюдалось преобладание цитолиза с тенденцией к прогрессированию. Особенно выраженным прогрессированием цитолиза, несмотря на проводимую терапию преднизолоном, адеметионином и урсodeоксихолевой кислотой (УДХК), отмечалось в тех

случаях, когда на момент диагностики ЛПП уровень трансаминаз превышал 7–10 норм. У 32% женщин были выявлены признаки иммуноаллергического синдрома (эозинофилия, повышение уровня γ -глобулинов, антинуклеарных антител, изменения в иммунограмме). У 27% беременных с ЛПП была диагностирована коагулопатия на фоне прогрессирования цитолиза или смешанного биохимического синдрома.

Результаты проведенного анализа свидетельствовали об определенной зависимости между количеством принимаемых ЛС и активностью гепатита. Наиболее высокая активность трансаминаз отмечалась у женщин, принимающих одновременно более 6 наименований ЛС. Особенно высокими показатели печеночного цитолиза были у пациенток, в схемы лечения которых входили гормональные препараты (дюфастон, утрожестан) в сочетании с поливитаминно-минеральными комплексами. Именно в данной категории пациенток чаще всего выполнялось прерывание беременности по медицинским показаниям и преждевременное родоразрешение.

Больная М., 25 лет, беременная по программе ЭКО (первая беременность), поступила в ГБУЗ МРКПЦ на сроке 31–32 недели с жалобами на зуд кожных покровов в течение 3–4 дней, слабость. На протяжении беременности пациентка принимала Дюфастон, Утрожестан, Элевит пронаталь, Фенюльс и Кальцемин. При объективном обследовании: видимые слизистые и кожные покровы физиологической окраски, печень не увеличена. Биохимическое исследование крови: АСТ 60,7 Ед/л, АЛТ 64,3 Ед/л, ЩФ 470 Ед/л, ГГТП 75 Ед/л, общий билирубин 21,62 мкмоль/л (прямой 15,89 мкмоль/л, непрямой 5,43 мкмоль/л). Серологические маркеры вирусных гепатитов и аутоиммунных заболеваний печени отрицательные. Предшествующие заболевания печени, употребления алкоголя и наркотиков отрицает, с токсичными веществами контакта не имела. Повышение трансаминаз выявлено впервые. УЗИ печени отклонений от нормы не выявило. Выставлен диагноз «малоактивный лекарственный гепатит» и назначено лечение Урсосаном 750 мг/сут. Все другие ЛС были отменены. Однако, несмотря на рекомендацию гастроэнтеролога, акушером «с целью коррекции фетоплацентарной недостаточности» назначаются Актовегин, аспирин, Реамберин и Рефортан. В течение последующих нескольких дней кожный зуд нарастает, уровень трансаминаз продолжает повышаться: АсАТ 196 Ед/л, АлАТ 162 Ед/л, ЩФ 507 Ед/л, ГГТП 150 Ед/л. Пациентка повторно осмотрена гастроэнтерологом, проведена коррекция лечения – к Урсосану (750 мг/сут.) дополнительно назначается Гептрал 800 мг/сут. в/в капельно и Преднизолон 60 мг/сут. в/в капельно. Все другие лекарственные ЛС отменяются. Однако активность трансаминаз продолжает увеличиваться: АсАТ 420 Ед/л, АлАТ 339 Ед/л. Присоединяются признаки коагулопатии. Проведено досрочное родоразрешение путем кесарева сечения под перидуральной анестезией. В послеоперационном периоде отмечался продолжающийся рост активности трансаминаз в течение 3 дней, после чего их уровень начал снижаться. Лечение Гептралом и Урсосаном продолжалось в течение 1 месяца, преднизолоном – 14 дней. На период лечения кормление ребенка грудью не проводилось. Спустя 2

месяца активность трансаминаз нормализовалась. Наблюдение за пациенткой продолжается.

В заключение хотелось бы еще раз обратить внимание на следующие известные моменты [24]. Беременность требует чрезвычайной осторожности при назначении любых ЛС, в том числе назначаемых с профилактической целью – витаминно-минеральных комплексов, препаратов железа, кальция, йода и др. Назначение любой лекарственной терапии беременным должно быть обосновано исключительно индивидуальными медицинскими показаниями, и ее ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода. Терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности. При клинически обоснованной необходимости применения ЛС, потенциально небезопасных для беременной, течения беременности и плода, женщина должна быть подробно информирована о необходимости медикаментозной терапии и ее возможных последствиях.

При назначении медикаментозной терапии беременным следует избегать полипрагмазии, которая увеличивает риск нежелательных побочных реакций и ЛПП. При назначении столь распространенной в настоящее время профилактической терапии витаминами и микроэлементами в каждом конкретном случае следует придерживаться принципа «показанности» в каждом конкретном случае, а также соблюдать этапность их применения, предусматривающую их последовательное назначение с учетом срока гестации и индивидуальных потребностей женщины. При этом необходимо помнить о наличии у данных препаратов разнообразных, в том числе негативных, межлекарственных взаимодействий, особенно опасных для беременных. Любое назначение ЛС беременной должно осуществляться с учетом особенностей фармако-кинетики ЛС у данной категории пациентов. При этом следует руководствоваться принципом назначения минимально эффективной дозы на минимальный промежуток времени. Назначая лекарственные препараты беременной, врач должен постоянно контролировать состояние пациентки, обращая особое внимание на функционирование печени. Мониторинг функционального состояния печени, включающий в себя, как минимум, исследование активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и уровня билирубина, должен осуществляться в динамике в течение всего срока использования любого ЛС, растительного препарата или БАД.

Результаты наших наблюдений свидетельствуют о необходимости динамического мониторинга показателей функционального состояния печени для раннего выявления ЛПП, особенностью которых у беременных является длительная асимптомность или малосимптомность клиники, манифестация на стадии выраженных нарушений функций печени. Наиболее тяжелое течение ЛПП отмечается в III триместре беременности. Оно характеризуется прогрессивным ростом показателей печеночного цитолиза и высоким риском осложнений беременности (коагулопатий, гестозов, острого жирового гепатоза беременных и др.), что в ряде случаев требует преждевременного родоразрешения.

Лечение беременной с ЛПП должно осуществляться совместно гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом и клиническим фармакологом с детальным мониторингом (в ряде случаев – ежедневном) функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является кесарево сечение (с учетом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учетом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

Лечение ЛПП должно быть продолжено у женщины и в послеродовом периоде – в родовспомогательном учреждении, а затем в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога или терапевта. При этом следует учитывать, что в раннем послеродовом периоде в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печеночного цитолиза. Сведения о женщине, перенесшей ЛПП в период беременности, должны быть активно переданы в амбулаторно-поликлиническое учреждение (обычно – по месту жительства). На период лечения ЛПП кормление ребенка грудью нежелательно или противопоказано – в зависимости от применяемых ЛС. Поскольку в настоящее время отсутствуют данные об отдаленных последствиях перенесенных ЛПП, в том числе во время беременности, но существует вероятность их хронизации, особенно при иммуноаллергическом механизме ЛПП, динамическое наблюдение за женщиной следует продолжить до полной нормализации показателей функционального состояния печени (чаще – активности трансаминаз). После завершения кормления ребенка грудью целесообразно проведение комплексного обследования женщины на предмет формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы, индуцированной ЛС в период беременности (аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, желчно-каменной болезни и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. Фарматека. 2011. № 13. С. 10-11.
2. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling. FDA Drug Bull. 1979. V. 9. P. 23-24.
3. Хубиева М.Ю., Власов А.М., Глаголев С.В. и др. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции в РФ. Вестник Росздравнадзора. 2010. № 2. С. 29-41.
4. Ткачева О. Н., Бевз А. Ю., Ушкалова Е. А., Чухарева Н. А. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 112-117.
5. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельев Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЕОТАР-медиа, 2009.
6. Еремина Е.Ю. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing. Германия. 2011.
7. Ушкалова Е.А., Ткачева О.Н., Чухарева Н.А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 4-7.
8. Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/6695dft.htm>.
9. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А., Чухарева Н.А. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого всероссийского фармакоэпидемиологического исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных». Акушерство и гинекология. 2011. № 6. С. 82-87.
10. Ушкалова Е.А., Коровякова Э.А. Лекарственные поражения печени и регуляторные решения. РМЖ. 2012. № 1. С. 18-23.
11. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990. V. 11. P. 272-276.
12. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Врач. 2007. № 3. С. 1-4.
13. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000. V. 4. P. 73-96.
14. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepato-toxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. Molecular pharmaceutics. 2007. V. 4. P. 895-910.
15. Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. Curr Opin Pediatr. 2002. V. 14. P. 601-607.
16. Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury. J Hepatol. 2006. V. 44. P. 1581-1588.
17. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H., et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2011. V. 19. P. 1136-1142.
18. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2002. V. 6. P. 467-486.
19. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. Scandinavian journal of gastroenterology. 2005. V. 40. P. 1095-1101.
20. Рудакова Е.Б., Пилипенко М.А., Бурова О.М. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложнений беременности. Лечащий врач. 2008. № 5. С. 63-70.
21. Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Сус Л.А. и др. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска. Лечащий врач. 2011. № 11. С. 45-50.
22. Амеров А. Так ли нужны витамины и БАДы во время беременности? [Электронный ресурс] URL: <http://www.mirwomne.ru/beremennost/articles/vitamini-i-badi-vo-vremya-beremennosti/> (дата обращения 23.01.2013).
23. Витамины и беременность. [Электронный ресурс] URL: http://clubs.ya.ru/4611686018427453637/replies.xml?item_no=1188 (дата обращения 23.01.2013).
24. Weiss S.R. Prescription Medication Use in Pregnancy. Medscape Pharmacotherapy. 2002. V. 2 (2). P. 1345-1359.