Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов

Алина Рашидовна Касимова[1,2]*, Анастасия Владимировна Филиппова (Гурьянова)[1], Алексей Сергеевич Колбин[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

[2] Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Р.Р. Вредена Россия, 195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8

Цель. Обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию о развитии различных проявлений повреждений печени при применении лекарственных средств из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) по зарегистрированным показаниям, и проанализировать опубликованные клинические случаи развития лекарственно индуцированных поражений печени.
Материал и методы. В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из названия лекарственного средства (международное непатентованное и торговое наименование) или общего названия группы и слов, описывающих различные варианты поражения печени.
Результаты. В результате поиска было найдено 1497 статей. Из результатов поиска удалены повторяющиеся статьи, статьи, не соответствующие теме обзора, а также статьи, полнотекстовая версия которых недоступна. Также были исключены статьи, в которых не приводятся описания конкретных клинических случаев. В обзор включено 14 статей, опубликованных с 2007 по март 2018 гг. на русском и английском языках, и одна статья на французском языке, в которых приводится описание клинических случаев развития различных видов гепатотоксичности при применении НОАК.
Заключение. Опубликованные клинические случаи позволяют предположить, что НОАК вызывают такое нежелательное явление, как гепатотоксичность, механизм и частота развития которого остаются неясными.

Ключевые слова: гепатотоксичность, лекарственно-индуцированные поражения печени, дабигатран, ривароксабан, апиксабан, новые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Касимова А.Р., Филиппова А.Ф., Колбин А.С. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(4):621-628. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-621-628

Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants

Alina R. Kasimova[1,2]*, Anastasia V. Philippova (Gurianova)[1], Alexey S. Kolbin[1]
[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
L'va Tolstogo ul. 6-8, Saint Petersburg, 197022 Russia
[2] Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden
Academica Baykova ul. 8, Saint Petersburg, 195427 Russia

Aim. To summarize and systematize the information published in open sources on the development of various manifestations of liver damage in the use of the new oral anticoagulants (NOAC) for the registered indications and to analyze the published clinical cases of drug induced liver injury (DILI) development.
Material and methods. Search queries for keywords were made in the PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary and Kiberleninka databases. The search query was composed of the name of the medicinal product (international non-proprietary and commercial name) or the common name of the group and words describing the different variants of the liver damage.
Results. As a result of the search 1497 articles were found. Duplicate articles, articles that do not match the review topic, and articles whose full-text version is not available were removed from the search results. Articles that do not describe specific clinical cases have also been excluded. The review includes 14 articles, published from 2007 to March 2018 in Russian and English and one article in French describing clinical cases of different types of hepatotoxicity in the application of NOAC.
Conclusions. Published clinical cases suggest that NOAC cause undesirable phenomena such as hepatotoxicity, the mechanism and frequency of which remain unclear.

Keywords: hepatotoxicity, drug-induced liver injury, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, new oral anticoagulants.

For citation: Kasimova A.R., Philippova A.V., Kolbin A.S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(4):621-628. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-4-621-628

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kasi-alina@yandex.ru

На протяжении более полувека единственной группой антикоагулянтов для перорального применения, следовательно, удобными для амбулаторной практики были антагонисты витамина К, в частности, варфарин.

Received / Поступила: 10.04.2018
Accepted / Принята в печать: 25.04.2018

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), войдя около десяти лет назад в клиническую практику, стали достойной альтернативой антагонистам витамина К для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов кардиологического профиля и пациентов после больших ортопедических операций. К группе НОАК относят прямой

ингибитор тромбина – дабигатрана этексилат и антогонисты Ха фактора – апиксабан, ривароксабан, эдоксабан, бетриксабан. В отличие от антагонистов витамина К НОАК не требуют рутинного контроля степени коагуляции [измерения международного нормализованного отношения (МНО)], индивидуального побора и титрования дозы, на их фармакокинетику не влияют в такой степени межлекарственные взаимодействия и взаимодействия с продуктами питания. Наиболее часто применяемыми лекарственными средствами (ЛС) из этой группы являются ривароксабан, апиксабан и дабигатрана этексилат.

Ривароксабан – прямой специфический высокоселективный ингибитор Ха фактора. ЛС характеризуется быстрым началом действия, высокой биодоступностью при пероральном приеме, предсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой, низким потенциалом межлекарственных взаимодействий. Применяется в фиксированной дозе для разных групп пациентов (пол, возраст, сопутствующие заболевания). Рутинный лабораторный мониторинг не требуется [1]. Апиксабан – еще один ингибитор Ха фактора. Реализация антитромботического эффекта апиксабана, как и ривароксабана не требует присутствия антитромбина III. Апиксабан ингибирует свободный и связанный фактор Ха, а также активность протромбиназы. ЛС не оказывает непосредственного прямого влияния на агрегацию тромбоцитов, однако опосредованно ингибирует их агрегацию, индуцированную тромбином [2]. Дабигатрана этексилат – прямой ингибитор тромбина. Конкурентно ингибируя тромбин, дабигатран препятствует превращению фибриногена в фибрин, и таким образом предотвращает образование тромба. ЛС ингибирует свободный и связанный (находящийся в составе тромба) тромбин, а также индуцируемую тромбином агрегацию тромбоцитов. Антитромботический эффект развивается быстро, в среднем через 2-3 ч после приема, не зависит от приема пищи, носит линейный и дозазависимый характер [3]. Фармакокинетические особенности прямых оральных антикоагулянтов, которые могут оказывать влияние на их клиническую эффективность и безопасность, представлены в табл. 1.

Большинство лекарственных средств подвергается метаболизму в печени, в том числе, многие представители группы НОАК. Активный печеночный метаболизм является одним из факторов риска развития лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП). ЛИПП – это любые поражения печени, связанные с применением лекарственных средств, неинфекционного происхождения, включающие широкий спектр клинических и лабораторных проявлений, от бессимптомного повышения активности печеночных трансаминаз до развития острой печеночной недостаточности, требующей срочной трансплантации [4]. ЛИПП могут развиться при применении практически любого лекарственного средства. Список синтетических лекарственных средств и биологических препаратов, для которых зарегистрированы сообщения о развитии ЛИПП, в настоящее время включает >1000 соединений. ЛИПП является одним из наиболее часто регистрируемых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), связанных с применением лекарств. Заболеваемость ЛИПП оценивают, по данным разных авторов, от 10 до 19 случаев на 100000 человек в год [5,6]. При этом с 1969 по 2012 гг. из клинической практики было отозвано 76 ЛС, из них только 12 – по причине развития гепатотоксичности [7]. ЛИПП составляет около 10% всех случаев острого гепатита и является наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности [5,8].

Table 1. Pharmacokinetic features of some new oral anticoagulants
Таблица 1. Фармакокинетические особенности представителей группы НОАК

Показатели	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	IIa	Xa	Xa
Биодоступность	6%	80-100%	50%
Метаболизм	Печеночный: пролекарство (дабигатрана этексилат) гидролизуется до лекарства (дабигатран). Далее дабигатран конъюгирует с глюкуроновой кислотой с образованием до 4 активных метаболитов, каждый из которых составляет<10% от общего количества дабигатрана в плазме.	Печеночный: окислительный метаболизм через систему цитохрома CYP3A4/5 и CYP2J2	Печеночный:окислительный метаболизм в основном через систему цитохрома CYP3A4/5 с незначительным вкладом от CYP1A2, CYP2C8/9/19 и CYP2J2
Почечная экскреция	80 %	66% (36% – в неизменном виде и 30% – в качестве неактивного метаболита)	25%
Другая экскреция	-	28% – через ЖКТ. (7% – в неизменном виде и 21% – в качестве неактивного метаболита)	25% – через ЖКТ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, CYPs (Cytochrome P) – цитохром P450, гемопротеины

Лекарственные средства (или их метаболиты) могут вызывать два вида гепатотоксичности. Во-первых, это истинная гепатотоксичность – такие реакции обычно дозозависимы, предсказуемы, воспроизводимы на доклинических моделях, а их механизм хорошо изучен (например, ацетаминофен). Во-вторых, идиосинкратические реакции – непредсказуемы, не зависят от режима дозирования, характеризуются вариабельностью начала проявлений (от недель до месяцев) и определяются индивидуальными особенностями пациента, могут иметь иммунную природу (например, изониазид) [8]. В общей массе ЛИПП до 10% всех случаев приходится на идиосинкратические реакции [9].

По патогенезу и лабораторным проявлениям ЛИПП можно разделить на три группы: гепатоцеллюлярные, холестатические, смешанные повреждения печени. Изначально определение гепатоцеллюлярного ЛИПП включало повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) >2 верхних границ нормы (ВГН) при нормальном уровне активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и соотношении АЛТ/ЩФ >5 [10]. Такое определение оказалось слишком чувствительным, и поэтому было изменено в 2011 г. Международной рабочей группой экспертов по ЛИПП [11]. Они определили критерий для гепатоцеллюлярного поражения печени – повышение активности АЛТ>5 ВГН. Одновременно с этим ключевые критерии для определения холестатического (ЩФ>2 ВГН, при нормальном уровне активности АЛТ и соотношении АЛТ/ЩФ<2) и смешанного (одновременное повышение активности АЛТ и ЩФ>2 ВГН, при соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5) типов повреждения печени остались такими же, как предложенные Бенишу [10].

Диагностика ЛИПП представляет собой трудную задачу, так как конкретные клинические и биохимические маркеры отсутствуют. Гистологическое исследование печени также не является диагностически значимым [12]. Существует большое количество причин, которые могут вызывать сходные с ЛИПП изменения. К таким причинам, прежде всего, относятся такие факторы, как лечение комбинацией ЛС; сопутствующие заболевания печени; новообразования различной локализации; острые и хронические интоксикации. Таким образом, оценка предполагаемых случаев ЛИПП состоит из двух основных диагностических процессов: исключение альтернативных причин, способных привести к аналогичным клиническим и биохимическим проявлениям, и установление временной связи появлений симптомов заболевания с воздействием подозреваемого лекарственного средства. На основании анализа зарегистрированных сообщений о развитии лекарственных поражений печени, индуцированных представителями группы новых оральных антикоагулянтов, можно предположить, что данные ЛИПП относятся к различным видам и имеют разные механизмы развития.

Цель данной работы – обобщить и систематизировать опубликованную в открытых источниках информацию о развитии различных проявлений повреждений печени при применении лекарственных средств из группы НОАК по зарегистрированным показаниям и проанализировать опубликованные клинические случаи развития ЛИПП.

Материал и методы

В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, Elibrary и Киберленинка были сделаны поисковые запросы по ключевым словам. Поисковый запрос составлялся из названия ЛС или общего названия группы: *Dabigatran (Pradaxa®), *Rivaroxaban (Xarelto®), *Apixaban (Eliquis®), Ximelagatran (Exanta®), *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, *new oral anticoagulants, *novel oral anticoagulants, *direct oral anticoagulants, *direct-acting oral anticoagulants и слов, описывающих различные варианты поражения печени: *drug-induced lever injury, *lever injury, *hepatotoxity, *hepatitis, *liver disease, *hepatic steatosis, *hepatocellular injury, *intrahepatic cholestasis , *hyperbilirubinemia, *liver failure, *liver necrosis, *cholangitis, *biliary tract injury, *increase ALT, *increase AST, *increase GGT, *increase ALP, *increase transaminase или слов, которые не специфически могут указывать на проявления гепатотоксичности: *drug reactions, *adverse events, *adverse drug reactions, *safety, *postmarketing use, *real medical practice. В русскоязычных базах данных запрос составляли по такому же алгоритму, с использованием аналогичных терминов на русском языке.

В результате поиска было найдено 1497 статей за период с 2007 по март 2018 гг., опубликованных на русском или английском языке, и одна статья на французском языке. После ознакомления с заголовками, удаления повторяющихся статей и статей, не соответствующих теме обзора, исключено 1002 статьи, после ознакомления с абстрактами были оставлены только статьи, в которых описываются различные варианты развития гепатотоксичности, и полнотекстная версия которых находится в открытом доступе, исключено 449 статей. После этого были также исключены статьи, в которых не приводятся описания конкретных клинических случаев, итого – в обзор включено 14 статей (рис. 1) [14, 15, 17-23, 25-29].

Результаты

Первым ЛС, прошедшим клинические исследования и зарегистрированным на рынке, был Ксимелагатран – одобренный во многих странах для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений

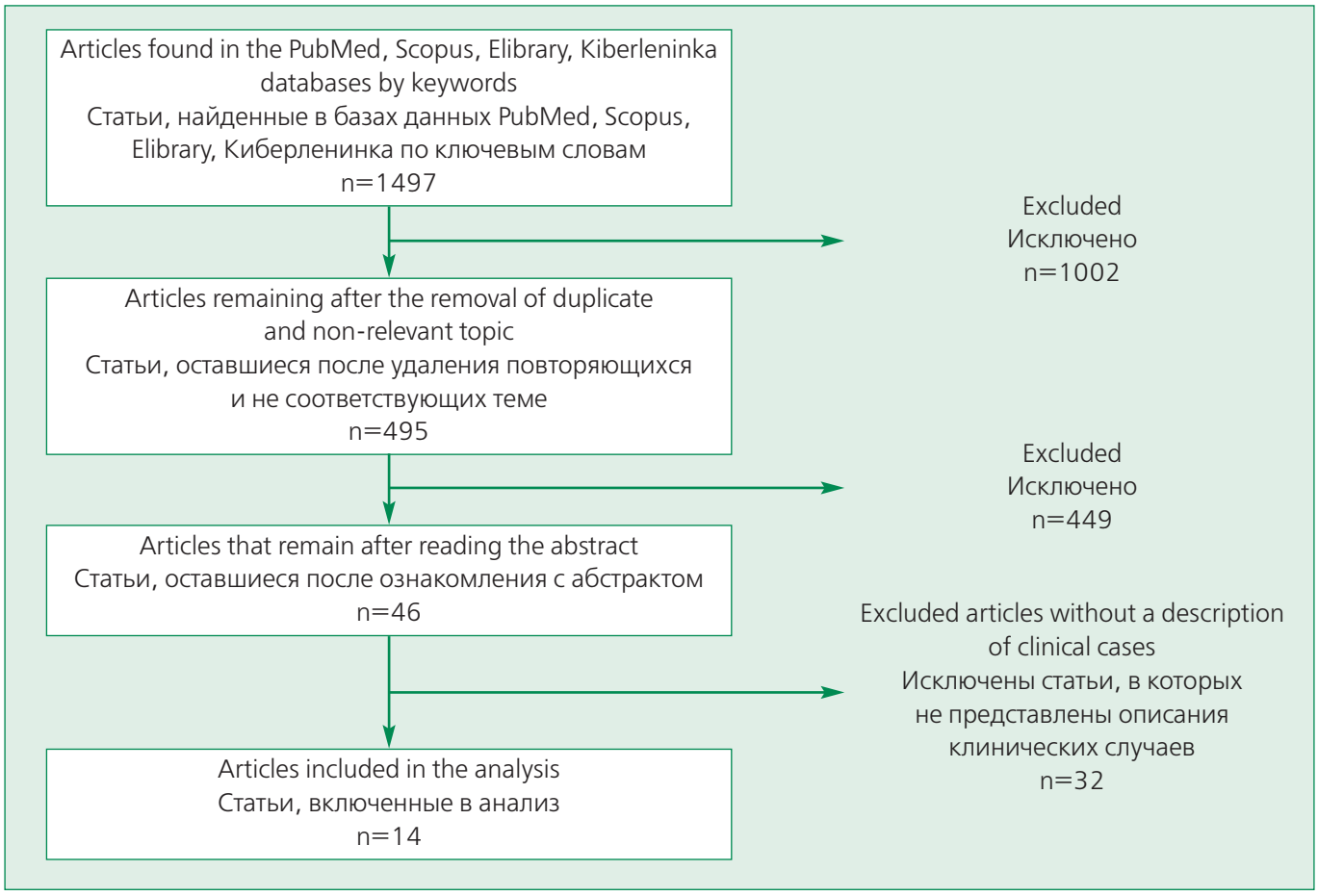

Figure 1. Scheme of searching for literature sources and its results
Рисунок 1. Последовательность поиска литературных источников и его результаты

после ортопедических операций [13]. При проведении III фазы клинических исследований (КИ) большинство пациентов получали ксимелагатран в течение 12 дней, при этом безопасность ЛС была оценена как приемлемая. Однако при переходе к реальной клинической практике, когда сроки применения увеличились по сравнению с КИ до 35 дней, примерно у 8% пациентов развилось повышение активности АЛТ>3 ВГН и повышение уровня общего билирубина >2 ВГН. Чаще всего случаи развития гепатотоксичности происходили в течение первых 6 мес терапии [14]. Поэтому, учитывая высокий риск развития гепатотоксичности, ЛС был отозван с рынка в 2006 г. [15]. Сегодня, анализируя результаты применения и опубликованные отчеты по безопасности ксимелагатрана, можно говорить, что поражение печени, индуцированное ксимелагатраном – это классический вариант идиосинкразии. Оно развивалось отсрочено, независимо от принимаемой дозы, и, несмотря на большое количество исследований, не удалось установить паттерны, определяющие его развитие [15]. После того, как ксимелагатран был отозван с рынка, к следующим лекарственным средствам из группы НОАК было проявлено повышенное внимание.

Затем был зарегистрирован ривароксабан (2007 г.) – первый прямой ингибитор Ха. Он был одобрен для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), профилактики рецидивов ТГВ, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактики инсультов и системной эмболии у взрослых с фибрилляцией предсердий и у взрослых, перенесших операцию по замене тазобедренного или коленного сустава, для профилактики атеротромботических событий после острого коронарного синдрома [16]. Как отмечено выше, примерно 2/3 принятого ривароксабана подвергается активному печеночному метаболизму через систему цитохромов (cytochrome P450-CYPs)-CYP3A4, CYP2J2 и CYP-независимые механизмы, что представляет определенный риск развития гепатотоксичности. Гепатотоксичность ривароксабана была показана еще на стадии КИ. Опубликованная оценка развития гепатотоксичности ривароксабана была основана на клинических исследованиях III фазы, которая включала 6131 пациента. В представленном анализе были использованы современные критерии развития ЛИПП – выявлено увеличение АЛТ⩾3 ВГН у 2,3% пациентов, в том числе, у 9 очевидных ЛИПП с одновременным увеличением общего билирубина ⩾2 ВГН [17]. С 2008 по 2018 гг.

были опубликованы сообщения о 29 случаях ЛИПП при приеме ривароксабана. 17 (58,6%) пациентов были женщины и 12 (41,4%) – мужчины. Возраст пациентов находится в диапазоне от 25 до 91 года (медиана 69 лет). Время между началом приема ривароксабана и первыми проявлениями ЛИПП колебалось от 2 до 180 дней. У 8 (27,6%) пациентов имело место холестатическое поражение, у 13 (44,8%) – гепатоцеллюлярное, у 4 (13,8%) – смешанное, и еще в 4 случаях тип поражения указан не был. Подробная характеристика пациентов представлена в табл. 2 [18-20].

Можно говорить, что ЛПП, индуцированные ривароксабаном, являются необычным и редким осложнением терапии, хотя еще на стадии КИ сообщали о нескольких случаях развития гепатотоксичности, включая один летальный исход, по причине развития острой печеночной недостаточности [21]. Следует обратить внимание, что практически во всех случаях развития гепатотоксичности купирование лабораторных симптомов происходило после отмены ривароксабана, без применения дополнительной терапии. Нормализация лабораторных показателей и купирование клинических проявлений обычно происходило через неделю после отмены ЛС [18-21]. Возможные механизмы вызванной ривароксабаном гепатотоксичности неизвестны и, вероятно, включают сложные взаимодействия нескольких редких факторов и иммунно-опосредованных реакций. Во всех описанных случаях имела место полипрагмазия, что затрудняет установление механизма развития гепатотоксичности.

Table 2. Characteristics of published cases of drug-induced liver damage using rivaroxaban

Таблица 2. Подробная характеристика опубликованных случаев ЛИПП при приеме ривароксабана

Характеристика	Значение
Пол	Женщины – 17 (58,6%) Мужчины – 12 (41,4%)
Возраст (лет)	25-91
Дозировка (мг/сут)	10 (n=11) 15 (n=3) 20 (n=7) 30 (6) Не указано (2)
Начало проявлений, через (дней)	2-180
Вид поражения	Холестатическое поражение – 8 (27,6%) Гепатоцеллюлярное – 13 (44,8%) Смешанное – 4 (13,8%) Не указанно – 4 (13,8%)
Исход	27 – выздоровление без последствий 2 – смерть

Другим ЛС из группы прямых ингибиторов Ха фактора является апиксабан, который также подвергается активному метаболизму в печени с участием CYPs. Однако существует значительно меньшее количество опубликованных сообщений о случаях развития ЛИПП при лечении апиксабаном по сравнению с ривароксабаном. В открытом доступе удалось найти всего 2 опубликованных случая. Первый их них: 72-летней женщине (находящейся на базовой терапии гипертонической болезни, без нарушения функции почек) был установлен кардиостимулятор. Она принимала апиксабан 5 мг 2 р/д в течение 7 нед для профилактики ВТЭО при пароксизмальной форме фибрилляции предсердий. Также она принимала флекаинид 50 мг/сут (7 нед), бисопролол 2,5 мг/д (7 нед), амлодипин 10 мг/сут, сульпирид 100 мг/д, и бромазепам 3 мг/сут длительно. В соответствии с рекомендациями апиксабан отменили за 3 дня до имплантации кардиостимулятора и возобновили в той же дозе через 48 ч после процедуры. Через 4 дня после возобновления апиксабана наблюдалось бессимптомное повышение активности АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ), достигающее 3 и 5 ВГН, соответственно, без существенного повышения гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), билирубина или ЩФ. Такое повышение активности трансаминаз вынудило лечащего врача отменить ривароксабан. Уровни обоих ферментов нормализовались в течение 5 дней после отмены ЛС. Через 10 дней после имплантации кардиостимулятора пациентка была переведена на низкомолекулярный гепарин, а затем – на антагонист витамина К. Скрининг на вирусные гепатиты был отрицательный, и никаких нарушений со стороны печени на УЗИ не выявлено [22].

Во втором случае наблюдали аналогичную картину. Женщина 81 года (с контролируемой гипертонической болезнью), через 3 дня после назначения апиксабана, отметила боли в животе. При лабораторном исследовании была выявлена повышенная активность трансаминаз. Апиксабан, как предполагаемая причина, был отменен и заменен нефракционированным гепарином с последующим переходом на варфарин. Активность трансаминаз нормализовалась после отмены апиксабана [23]. Предположить механизм развития гепатотоксичности в данных случаях также не представлялся возможным. В обоих случаях имела место полипрагмазия с большим количеством ЛС кардиологического профиля.

Дабигатрана этексилат – пролекарство, которое не проявляет никакой фармакологической активности. После приема внутрь дабигатрана этексилат быстро всасывается и преобразуется в дабигатран путем эстераза-катализируемого гидролиза в плазме крови и в печени. Дабигатран является мощным, конкурентным,

обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме, дальнейшему метаболизму в печени не подвергается. [24]. Опубликовано два случая развития острого гепатита при применении дабигатрана. 71-летний мужчина с фибриляцией предсердий принимал дабигатран для профилактики инсульта. Через 4 нед после начала лечения у него появилась желтуха и общая слабость. Увеличение активности АЛТ, ЩФ и повышение билирубина в плазме крови достигало 14, 5 и 21 ВГН, соответственно. Биопсию печени не выполняли. Лечение дабигатраном было прекращено, и пациент выздоровел в течение последующих 2 нед [25]. Вторым пациентом стала 86-летняя женщина, госпитализированная с пиелонефритом и острой почечной недостаточностью. Она также принимала дабигатран из-за постоянной формы фибриляции предсердий. Во время госпитализации у нее появились признаки гепатотоксичности, с небольшим повышением сывороточного билирубина. Дабигатран был отменен, и пациентка выздоровела в течение нескольких дней [26].

Обсуждение

В основном диагноз лекарственно индуцированного поражения печени зависит от наличия временной связи с приемом лекарственного средства и исключения других причин нарушения функции печени, поэтому никогда не может быть установлен с абсолютной уверенностью. Спонтанные сообщения, регистрируемые на уровне национальных систем фармаконадзора, как правило, не содержат всю необходимую информацию для того, чтобы установить наличие причинно-следственной связи развития гепатотоксичности с приемом НОАК. В связи с этим истинную частоту ЛИПП на основании анализа баз данных фармаконадзора установить сложно.

В отличие от баз данных фармаконадзора публикации клинических случаев содержат исчерпывающую информацию о каждом случае развития поражения печени. Последние публикации клинических случаев позволяют предположить, что НОАК связаны с небольшим риском развития лекарственных поражений печени. Наибольшее количество опубликованных случаев (29 случаев), описывает развитие ЛИПП при приеме ривароксабана.

При применении ривароксабана у большинства пациентов развивался гепатоцеллюлярный или смешанный тип повреждения печени. Большинство из них быстро восстанавливались после прекращения приема ЛС, но описан случай развития острой печеночной недостаточности.

По сравнению с ксимелагатраном – первым прямым ингибитором тромбина, который был отозван с рынка по причине развития гепатотоксичности, новые представители группы заметно реже вызывают поражения печени.

Лекарственные поражения печени, связанные с применяемыми НОАК – это идиосинкразические реакции, редко встречающиеся при применении лекарственных средств в терапевтических дозах, и не могут быть объяснены фармакологическим действием этих лекарственных средств. Имеющиеся в настоящее время данные об опыте применения ривароксабана совместимы как с аллергической (иммунноопосредованной), так и с неаллергической (метаболической) теориями токсичности. Что касается других НОАК, то для предположения о патогенетических механизмах их гепатотоксичности недостаточно данных.

Еще одним фактом, усложняющим уточнение механизма развития гепатотоксического эффекта НОАК, является полипрагмазия. Пациенты, получающие оральные антикоагулянты по терапевтическим показаниям, одновременно получают большое количество лекарственных средств для лечения основного заболевания.

В данный обзор попали только опубликованные клинические случаи (case report) развития ЛИПП при применении новых оральных антикоагулянтов в терапевтических дозах и по зарегистрированным показаниям. Публикация клинических случаев явно отражает общую тенденцию развития ЛИПП, но не может служить единственным инструментом анализа ситуации. Так мета-анализ 29 клинических испытаний III фазы, включавший 152116 пациентов, получавших дабигатран, ривароксабан или апиксабан по сравнению с традиционной терапией или плацебо, не обнаружил повышения риска гепатотоксичности НОАК относительно групп сравнения. Частота поражения печени составляла менее 1% в группе, получавшей НОАК [27]. Данные национальных регистров фармаконадзора также соответствуют общей картине. Например, в феврале 2015 г. в глобальной базе данных отчетов о безопасности Всемирной организации здравоохранения было 73 случая гепатотоксичности, связанных с апикабаном (включая 2 случая развития печеночной недостаточности) по сравнению с 546 случаями, связанными с дабигатраном, 775 – с ривароксабаном [28]. В базе данных нежелательных явлений FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) содержалось 17097 сообщений о неблагоприятных последствиях, связанных с НОАК. После 9 мес постмаркетингового наблюдения был зарегистрировано одно сообщение о случае лекарственного повреждения печени для апиксабана по сравнению со 146 случаями для ривароксабана (2 года наблюдения) и 222 случаями – для дабигатрана (3 года наблюдения) [29].

Заключение

Опубликованные клинические случаи позволяют предположить, что новые оральные антикоагулянты обладают таким нежелательным явлением, как гепатотоксичность. Частоту данного явления установить не представляется возможным, скорее всего, гепатотоксичность является редким нежелательным явлением (0,01-0,1%). Большинство сообщений о развитии гепатотоксичности ассоциированы с ривароксабаном. В настоящий момент не определены группы риска и другие паттерны развития гепатотоксичности при терапии новыми оральными антикоагулянтами. Механизм развития гепатотоксичности, ассоциированной с применением НОАК, также остается неясным.

Частота гепатотоксичности, ассоциированной с НОАК, слишком низкая, чтобы рекомендовать рутинный мониторинг функции печени у пациентов, получающих лекарственные средства данной группы. С другой стороны, важно, чтобы пациенты, принимающие ЛС данной группы, знали о необходимости немедленного обращения к врачу, если развиваются симптомы поражения гепатобилиарной системы, такие как желтуха, недомогание, боли в животе или кожный зуд.

Для лечащего врача также необходимо понимать и помнить, что гепатотоксичность, хотя и является крайне редким осложнением фармакотерапии, но при применении оральных антикоагулянтов возможна, и при ее развитии подозреваемое ЛС должно быть незамедлительно отменено. Важно направлять сообщения (репортировать) о развитии таких случаев национальным службам фармаконадзора, чтобы улучшить понимание этой потенциально жизне-угрожающей лекарственной реакции.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Kvasnicka T., Malikova I., Zenahlikova Z., et al. Rivaroxaban - metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. Curr Drug Metab. 2017;18(7):636-42. doi: 10.2174/1389200218666170518165443.
2. Lassen M.R., Raskob G.E., Gallus A., et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. N Eng J Med. 2009;361:594-604. doi: 10.1056/NEJMoa1006885.
3. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate. Clin Pharmacokinet. 2008;47(5):285-295. doi: 10.2165/00003088-200847050-00001.
4. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of druginduced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44):6774-85. doi: 10.3748/wjg.14.6774.
5. Goldberg D.S., Forde K.A., Carbonari D.M., et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. Gastroenterology. 2015;148:1353-61. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.050.
6. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013;144:1419-25. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
7. Wysowski D.K., Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. Arch Intern Med. 2005;165:1363-9. doi: 10.1001/archinte.165.12.1363.
8. Lauschke V., Ingelman-Sundberg M. The importance of patient-specific factors for hepatic drug response and toxicity. Int J Mol Sci. 2016;17:1714. doi: 10.3390/ijms17101714.
9. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. Nat Rev Drug Discov. 2005; 4(6):489-99. doi: 10.1038/nrd1750.
10. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11(2):272-6. doi: 10.1016/0168-8278(90)90124-A.
11. 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;89(6):806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44):6774-85. doi: 10.3748/wjg.14.6774.
13. Harder S., Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. Eur J Clin Pharmacol. 2013; 69:1617-33. doi: 10.1007/s00228-013-1510-z.
14. Lee W.M., Larrey D., Olsson R., et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. Drug Saf. 2005; 28:351-70. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_13.
15. Keisu M., Andersson T. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. Handb Exp Pharmacol. 2010; 196:407-18. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_13.
16. Xarelto. Summary of product characteristics. [cited by August 23, 2018]. Available from: https://www.xarelto.com/en/congress-materials/pdf/SPC_Oct_2017.pdf.
17. Watkins P.B., Desai M., Berkowitz S.D., et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. Drug Saf. 2011;34:243-52. doi: 10.2165/11586600-000000000-00000.
18. Licata A., Puccia F., Lombardo V., et al. Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018;30(2):226-232. doi: 10.1097/MEG.0000000000001030.
19. Glenn K., Chen P., Musleh M., et al. A Rare Case of Rivaroxaban Causing Delayed Symptomatic Hepatocellular Injury and Hyperbilirubinemia. Case Rep Gastrointest Med. 2017;2017:5678187. doi: 10.1155/2017/5678187.
20. Aslan A.N., Sari C., Baştuğ S., et al. Severe jaundice due to intrahepatic cholestasis after initiating anticoagulation with rivaroxaban. Blood Coagul Fibrinolysis. 2016;27(2):226-7. doi: 10.1097/MBC.0000000000000442.
21. Lee W.M., Larrey D., Olsson R., et al. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. Drug Saf. 2005; 28:351-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.147.
22. Cordeanu M., Lambert A., Gaertner S., et al. Apixaban-induced hepatotoxicity. Int J Cardiol. 2016;1;204:4-5. doi: 10.1136/bcr-2016-216744.
23. Clarke S.A., Alsaad A.A., Mack A., et al. Apixaban-induced liver injury. BMJ Case Rep. 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216744.
24. Pradaxa. Summary of product characteristics. [cited by August 23, 2018]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf.
25. Rochwerg B., Xenodemetropoulos T., Crowther M., et al. Dabigatran-induced acute hepatitis. Clin Appl Thromb Hemost. 2012;18(5):549-50. doi: 10.1177/1076029611435840.
26. Fulcrand J., Lerooy A., Giraud J., et al. le réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance. [Cytolysis in an elderly patient treated with dabigatran etexilate]. Therapie. 2013 Sep-Oct;68(5):332-4. doi: 10.2515/therapie/2013053.
27. Caldeira D., Barra M., Santos A.T., et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Heart. 2014;100 (7):550-6. doi: 10.2515/therapie/2013053.
28. Liakoni E., Rätz Bravo A.E., Krähenbühl S. Hepatotoxicity of New Oral Anticoagulants (NOACs). Drug Saf. 2015;38 (8):711-20. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288.
29. Raschi E. Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(2):285-93. doi: 10.1111/bcp.12611.

About the Authors:
Alina R. Kasimova *– Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Clinical Pharmacologist, Department of Clinical Pharmacology, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden*
Anastasia V. Philippova (Guryanova) *– Post-Graduate Student, Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*
Alexey S. Kolbin *– MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University*

Сведения об авторах:
Касимова Алина Рашидовна *– аспирант, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; врач-клинический фармаколог, отделение клинической фармакологии, РНИИТО им. Р.Р. Вредена*
Филиппова (Гурьянова) Анастасия Владимировна *– аспирант, кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова*
Колбин Алексей Сергеевич *– д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова*