

Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы

Попова Н.С.¹, Филиппова А.В.¹, Галанкин Т.Л.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Касимова А.Р.^{1,3}

¹ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

² — федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

³ — Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург

Резюме. Статья представляет собой обзор литературы, посвящённый анализу данных о гепатотоксичности новых оральных антикоагулянтов, полученных с помощью различных методов фармаконадзора. В обзор включено 35 источников: 24 статьи, 4 методических и регуляторных рекомендации, 3 публикации экспертных сообществ, 3 обзора регистрационных материалов по лекарственным средствам и 1 источник, представляющий собой выборку из реестра исследований.

Ключевые слова: новые оральные антикоагулянты; повреждение печени; фармаконадзор; сигналы по безопасности; литературный обзор

Для цитирования:

Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. Гепатотоксичность новых оральных антикоагулянтов: обзор литературы // *Качественная клиническая практика*. — 2018. — №3. — С.66—72. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052.

Hepatotoxicity of new oral anticoagulants: literature review

Popova N.S.¹, Philippova A.V.¹, Gakankin T.L.¹, Kolbin A.S.^{1,2}, Kasimova A.R.^{1,3}

¹ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg

² — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», Saint-Petersburg

³ — Russian research Institute of traumatology and orthopedics named after R. R. Vreden

Abstract. This article presents a literature review of hepatotoxicity of new oral anticoagulants which was obtained by different methods/options of pharmacovigilance. The overview includes 35 information sources: 24 articles, 4 methodic or regulatory guidelines, 3 expert group publications, 3 new drug application overviews and 1 source being clinical trial register search results. Upon the results of the literature review, it was concluded that pharmacovigilance methods analyzing data obtained within real world medical practice give more opportunities for safety signal management comparing to those analyzing only data obtained within randomized clinical trials.

Keywords: new oral anticoagulants; liver injury; pharmacovigilance; safety signals; literature review

For citations:

Popova NS, Philippova AV, Gakankin TL, Kolbin AS, Kasimova AR. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants: literature review. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018;3:66—72. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10052.

Введение

Понятие «лекарственно-индуцированное повреждение печени» (ЛИПП) включает широкий спектр явлений, начиная от асимптоматического увеличения трансаминаз в крови и заканчивая тяжёлой печёночной недостаточностью, требующей трансплантации [1]. За последние 50 лет ЛИПП является одной из ключевых причин повышения бдительности в отношении обращения лекарственных средства, включая такие

меры, как отказ в регистрации или прекращение действия регистрационного удостоверения [2].

Новые оральные антикоагулянты (НОАК) являются достойной альтернативой антагонистам витамина К при профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий [3]. Частота использования этих лекарственных средств (ЛС) в клинической практике непрерывно растёт, а значит детализация эффектов от их применения является неоспоримой необходимостью.

Целью работы является проведение обзора литературы рисков в отношении лекарственно индуцированного повреждения печени, ассоциированных с приёмом НОАК, на основании опубликованных материалов, находящихся в открытом доступе.

Материалы

В обзор литературы были включены статьи, имеющие открытый полнотекстовый доступ и иные материалы и нормативные документы, описывающие принципы работы с сигналами по безопасности, а также представляющие результаты мониторинга безопасности применения НОАК.

Методы

Поиск статей инициирован в поисковой системе PubMed (MEDLINE), в качестве ключевых слов использовали названия НОАК в комбинации с терминами «spontaneous reporting system», «drug reactions new oral anticoagulants», «drug-induced liver injury», «review» и «meta-analysis». Такой же поиск был проведён в материалах отечественных научных баз данных «eLIBRARY» и «КиберЛенинка».

Впоследствии значительная часть поиска представляла собой каскадное выявление релевантных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) при работе со списками литературы в обнаруженных публикациях. Первым звеном каскадного поиска послужили 2 крупных систематических обзора [4, 5].

Результаты

По результатам поиска и отбора материала в обзор литературы было включено 24 статьи [1, 2, 4–7, 9, 13, 14, 19–24, 26, 28–35]. Дополнительно для обзора использованы 4 методических и регуляторных рекомендации [3, 8, 15, 27], 3 публикации экспертных сообществ [17–18, 25], 3 обзора регистрационных материалов по ЛС [10–12] и 1 источник [16], представляющий собой выборку из реестра исследований.

Результаты проведённого обзора литературы также продемонстрировали некоторые затруднения с самим определением термина «гепатотоксичность». Так, *Kullak-Ublick GA и соавт.* [6] в качестве критериев идиосинкразического лекарственно-индуцированного поражения печени предлагает лабораторные показатели. *Aithal GP и соавт.* [7] добавляет, что идиосинкразическое лекарственно-индуцированное поражение печени возникает вторично и не может быть обосновано механизмом действия лекарства, кроме того, авторы отмечают, что в большинстве руководств в качестве маркера гепатотоксичности рекомендуется рассматривать повышение уровня щелочной фосфатазы в 2 раза больше нормы.

В течение длительного времени основным способом профилактики тромботических осложнений у пациентов, имеющих предрасполагающие к образованию тромбозов состояния, был синтетический антагонист витамина К — варфарин. Механизм действия варфарина заключается в блокировании витамина К-эпоксидаз, в результате чего витамин К не может перейти в активную форму. Отсутствие активной формы витамина К не позволяет печени полноценно синтезировать факторы свёртывания крови, присутствие которых повышает риск тромботических осложнений. Основными представителями витамин К-зависимых факторам являются факторы свёртывания крови II, VII, IX и X [8].

Применение варфарина должно сопровождаться регулярным лабораторным контролем системы гемостаза, так как при недостаточном контроле высок риск развития кровотечений, которые могут представлять угрозу жизни. Тем не менее, контроль функционирования свёртывающей системы крови на фоне применения варфарина сопряжён с определёнными трудностями, в частности узким терапевтическим индексом варфарина, особенностью его фармакокинетики (длительный период достижения равновесной концентрации и длительный период полувыведения), а также наличием большого количества внешних и внутренних факторов, определяющих степень выраженности его фармакодинамического действия [9]. По изложенным причинам правильное и безопасное применение варфарина требует затрат большого количества ресурсов на обеспечение контроля, что не только снижает ожидаемый уровень комплаентности, но и ставит под угрозу безопасность пациента.

Однако за последние 10 лет отмечается значительный прогресс в разработке и внедрении в клиническую практику альтернативных варфарину пероральных антикоагулянтов. На мировой лекарственный рынок вышло несколько представителей новой группы ЛС — так называемые «новые оральные антикоагулянты». Отличительной особенностью НОАК является тот факт, что они не оказывают непосредственного влияния на процессы синтеза факторов свёртывания крови, следствием чего является значительное облегчение контроля над последствиями их применения: для восстановления исходных функциональных показателей свёртывающей системы крови необходимо значительно меньшее количество времени [10–12]. Представителями группы НОАК, применяющимися сегодня в клинической практике, являются — дабигатрана этексилат (Прадакса®) — прямой ингибитор тромбина, находящегося в кровотоке, — впервые в мире зарегистрирован на территории Европейского Союза (ЕС) в 2008 г. [10]; ривароксабан (Ксалерто®) — ингибитор фактора свёртывания крови Ха — впервые зарегистрирован в ЕС в 2008 г. [11] и апиксабан (Эливикс®) —

ингибитор фактора свёртывания крови Ха — впервые зарегистрирован в ЕС в 2011 г. [12].

С появлением на рынке новой группы антикоагулянтов были связаны надежды на повышение безопасности ведения больных, которым показано проведение антитромботической терапии. В частности, НОАК ассоциировали с меньшим риском развития геморрагических осложнений. Результаты наблюдательного ретроспективного когортного исследования, проведённого на популяции итальянских пациентов, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, с участием 137 800 пациентов, ранее не получавших какой-либо антикоагулянтной терапии, показали, что НОАК по сравнению с хорошо организованной терапией непрямыми антикоагулянтами (блокаторы витамина К) более эффективны и более безопасны, главным образом, за счёт снижения риска возникновения кровотечений [13]. *Lega J-C и соавт.* [14] в 2014 году представили результаты мета-анализа, целью которого была оценка безопасности применения НОАК по сравнению с варфарином у больных с различным медицинским анамнезом и различными сопутствующими заболеваниями на основании опубликованных данных рандомизированных клинических исследований III фазы. Авторы пришли к выводу о том, что НОАК обладают меньшим по сравнению с блокаторами витамина К риском возникновения осложнений в виде массивных кровотечений. Также отмечено относительное увеличение риска развития кровотечений при применении дабигатрана в сравнении с ривароксабаном и аписабаном у больных с почечной недостаточностью.

Тем не менее, НОАК, только что прошедшие свой ранний пострегистрационный период, продолжают находиться в зоне повышенного внимания практикующих специалистов и регуляторных органов. В частности, ривароксабан на территории ЕС относят к группе лекарств, требующих дополнительного мониторинга безопасности, что подтверждает значок чёрного перевёрнутого треугольника на его характеристике по медицинскому применению [11, 15]. Согласно данным европейского реестра клинических исследований, ривароксабан проходит целый ряд пострегистрационных исследований безопасности (ПРИБ, *post-authorization safety study (PASS)*), направленных на уточнение рисков его применения у различных групп пациентов в различных клинических ситуациях [16].

Вопросы безопасности применения НОАК стали особенно актуальны после отзыва регистрационного удостоверения первого представителя этой группы — ксимелагатрана, который появился на мировом рынке в 2005 г. Однако за первый год применения ЛС в реальной клинической практике были накоплены достоверные сведения о том, что при применении данного средства длительностью выше 11 дней возникает высокий риск тяжёлого повреждения печени [17].

Доклинические исследования данного ЛС не смогли убедительно доказать его гепатотоксический потенциал. Гепатотоксичность, исходно проявляющаяся в более чем трёхкратном увеличении уровня печёночных ферментов в кровотоке и возникающая «очень часто», согласно классификации частоты нежелательных явлений (НЯ) Всемирной организации здравоохранения [18], была выявлена при прохождении программы клинического исследования у пациентов, получающих данное лекарство течение 35 и более дней [19].

Европейским руководством по НОАК 2013 г. был рекомендован ежегодный мониторинг функции печени у пациентов, принимающих соответствующие лекарства [20]. На основании указанной рекомендации появился ряд публикаций, авторы которых предприняли попытки объяснения гепатотоксического механизма НОАК. Исходные предположения о том, что гепатотоксический эффект определяется изоформами цитохрома P450, которые осуществляют его метаболизм, привели к ряду публикаций, исследующих вовлечённость различных изоформ цитохрома P450 в метаболизм НОАК. *Voukalis C и соавт.* [21] в 2016 г. опубликовали результаты обзора публикаций, посвящённых проблемам взаимодействия НОАК. Изоформа 3A4 цитохрома P450 во многом определяет метаболизм НОАК, главным образом, ривароксабана и эписабана [22]. Кроме того, метаболизм НОАК в значительной степени определяется функцией гликопротерина P, изменения функциональной активности которого могут отразиться на функциональной активности этих лекарств.

ЛС активного контроля в исследованиях новых оральных антикоагулянтов выступили, как правило, кумарины. Классическим представителем данной группы является варфарин, который используют в клинической практике с 1954 г. Известно, что варфарин метаболизируется изоформой цитохрома CYP2C9, однако, несмотря на локализацию данного фермента в печени, отмечаются лишь единичные случаи гепатотоксичности, ассоциированные с применением варфарина [23].

Дабигатран выводится почками в неизменённом виде. Однако этот факт сам по себе не гарантирует отсутствие влияния дабигатрана на функцию печени, хотя бы потому что Прадакса® представляет из себя дабигатрана этексилат, который превращается в организме в дабигатран после активного метаболизма в печени [10].

На основании представленного выше материала, можно предположить, что поражение печени, ассоциированное с применением НОАК, может быть связано с особенностями метаболизма этих лекарств при участии различных изоформ цитохрома P450. Тем не менее, несмотря на указанные предпосылки при проведении программы клинической разработки лекарств, сигнал по безопасности, связанный с

ЛИПП зачастую остаётся нераспознанным [2], так как в реальной жизни на систему взаимодействия ЛС и организма больного влияет большое количество факторов, которые невозможно учесть при проведении клинических исследований. В частности, ослабляющие защитные резервы печени, такие как сопутствующие заболевания или полипрагмазия [24], гепатотоксический потенциал некоторых ЛС в этой связи становится явным лишь на раннем пострегистрационном этапе.

Вопросы гепатоксичности, ассоциированной с применением НОАК, рассматривали различные авторы. Так, на раннем пострегистрационном этапе после выхода на рынок представителей группы НОАК (в обзор включены данные до сентября 2013 г.) *Caldeira D и соавт.* [4] провели метаанализ данных, полученных при проведении III фаз РКИ, результаты которых опубликованы в открытых научных источниках. В метаанализ авторы включили результаты 29 РКИ: дабигатран, аписабан, дарексабан, эдоксабан, ривароксабан. Средствами контроля выступали низкомолекулярные гепарины, антагонисты витамина К и плацебо.

Первичными точками ЛИПП для проведения данного метаанализа было выбрано: увеличение уровня печёночных трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой в сочетании с увеличением концентрации общего билирубина более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Был проведён метаанализ со случайными эффектами, а общая оценка была выражена при помощи относительного риска и 95 % доверительного интервала, гетерогенность данных оценивали при помощи индекса гетерогенности I^2 .

По результатам проведённого метаанализа, авторы заключили, что применение НОАК не ассоциируется с повышением риска лекарственно-индуцированного поражения печени по сравнению со средствами контроля. Данное заключение было распространено на каждый отдельный НОАК вне зависимости от того, с каким контролем его сравнивали. Более того, авторы заключили, что риск поражения печени у представителей НОАК ниже, чем у низкомолекулярных гепаринов [4].

Формирование представлений о безопасности применения лекарства происходит на основании данных РКИ [25], а также на основании информации, полученной методами фармаконадзора. Метод спонтанных сообщений (СС) представляет собой первичный источник информации для обнаружения сигналов по безопасности, в особенности в раннем пострегистрационном периоде [26, 27]. Также данный метод играет ключевую роль для выявления редких и отсроченных НЯ, выявление которых невозможно на этапе клинической разработки ввиду существенных ограничений им присущих. Основным ограничением клинических исследований считают ограничение во времени и слишком строгие критерии отбора субъектов исследования [28].

К НЯ, которые невозможно выявить на этапе клинической разработки относят отсроченные во времени явления, такие как развитие новых заболеваний, ассоциированных с хроническим воздействием лекарств и, как правило, связанным с его механизмом действия, а также НЯ, возникающие через длительное время после прекращения приёма лекарства — например, канцерогенное или тератогенное действие лекарственного вещества. Согласно общепринятой терминологии, описанные виды НЯ относят к типам С и D, соответственно [29].

Системы кумуляции и обработки СС представляют из себя первичный источник информации о сигналах по безопасности лекарств, который является особенно важным для недавно зарегистрированных медицинских технологий и для нежелательных реакций низкой частоты [26]. Базы данных СС позволяют заподозрить сигнал по безопасности на основании статистических диспропорций преобладания того или иного медицинского термина и определённом наборе данных, учитывающих иные релевантные факторы. Тем не менее, применяя статистические методы к анализу базы данных можно говорить только о «сигнале диспропорциональности», выявленном для пары «ЛС—нежелательная реакция», который в любом случае должен пройти клиническую оценку существующей причинно-следственной связи [27].

На основании информации, полученной при обработке данных СС, могут быть выявлены новые сигналы по безопасности, клиническое проявление которых становится возможным только после выхода лекарств в реальную клиническую практику [30, 31].

Методика выявления сигнала по безопасности с применением системы спонтанных сообщений построены на выявлении диспропорциональности — повышении относительного количества СС о возникновении проблемы безопасности для того или иного ЛС. Системе СС присущи систематические ошибки — в виду наличия неучтённых факторов так называемых «конфаундингов». Данному методу свойственны 2 вида конфаундинга. «Феномен маскировки» («masking error»): большее количество СС на чаще назначаемые лекарства. Соответственно, результат может отражать избыточную «популярность» ЛС по сравнению с аналогами [32]. Другим видом конфаундинга является «феномен соревнования» (competing error): искажение данных обусловлено «ожидаемостью» НЯ со стороны анализируемого лекарства, что ведёт к искажению экспертной оценки [33].

Суть метода диспропорциональности заключается в выявлении сигналов на основании превышения ожидаемых частот тех или иных НЯ для данного лекарства. Для этого используют коэффициент пропорциональных отношений (proportional reporting ratios, PPR), когда отношение событий для исследуе-

мого ЛС сравнивается с отношением тех же событий для всех лекарств в базе данных, и коэффициент отношения шансов (reporting odds ratios, ROR) в целом аналогичен PPR [34].

Систематический обзор проблем безопасности НОАК не выявил рисков, связанных с лекарственно-индуцированным поражением печени, однако *Raschi E и соавт.* (2015 г.) [5] предприняли попытку изучения этой проблемы с применением статистических методов. Статистические методы использовались авторами для выявления сигналов по безопасности, связанных с ЛИПП на основании анализа базы СС. В качестве базы данных СС была выбрана база открытого доступа UA-FDA Adverse Event Reporting System, FAERS (База сообщений о нежелательных реакциях Администрации по лекарственным средствам и продуктам питания Соединенных Штатов Америки).

В анализ включены следующие представители НОАК: дабигатран, ривароксабан, апиксабан. В качестве ЛС контроля авторы выбрали варфарин. В рамках проведения исследования авторы относили к ЛИПП как случаи незначительного повышения печёночных ферментов, так и случаи тяжёлой печёночной недостаточности.

В целях оценки безопасности НОАК авторы составили перечень предпочтительных терминов медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) и провели первичный анализ несоответствия, представляющий из себя подсчёт коэффициента отношения шансов согласно формуле:

$$ROR = \frac{A/B}{C/D}$$

расшифровка которой представлена в таблице.

Таблица

Значения переменных при проведении первичного анализа несоответствия

Препараты	ЛИПП	Другие НЛР
НОАК	A	B
Варфарин	C	D

Примечания: НОАК — новые оральные антикоагулянты; ЛИПП — лекарственно-индуцированные поражения печени; НЛР — нежелательные лекарственные реакции.

Вторым шагом авторы провели подсчёт диспропорциональности с учётом анализа «случай—контроль» для случаев кровотечений при применении дабигатрана (для данного лекарства описан более высокий риск) и случаев использования сопутствующей терапии, повышающей риск ЛИПП при совместном применении с антикоагулянтами.

По результатам авторы заключили, что каких-либо статистически значимых рисков как при первичном, так и при вторичном анализе диспропорциональности не выявлено. Для ривароксабана выявлен риск ЛИПП при проведении первичного анализа, в

то время как при проведении вторичного, учитывающего сопутствующие факторы, анализа, выявлено, что в большинстве случаев ривароксабан сочетался с иными гепатотоксичными лекарствами, главным образом, статинами, парацетамолом и амиодароном. На основании выявленного сигнала авторы рекомендовали проведение пострегистрационных исследований безопасности, которые проводились бы с учётом сопутствующих факторов для каждого случая [5].

Выводы

После 10 лет применения НОАК в рутинной клинической практике, можно говорить, что развитие гепатотоксичности — это редкое и необычное нежелательное явление данной группы лекарств.

Анализ данных полученных на этапе пострегистрационного фармаконадзора, отражающих применение ЛС в условиях реальной клинической практики, позволил выявить сигнал по безопасности, связанный с гепатотоксическим потенциалом представителя группы — ривароксабана (Ксарелто®), а также выявить дополнительные факторы риска. На 2015 год задокументировано 775 случаев развития ЛИПП при применении ривароксабана, что не позволяет делать однозначные выводы о механизме их развития и непосредственной роли лекарств. Для большего понимания проблемы обо всех подозрительных случаях гепатотоксичности, связанных с ривароксабаном, следует сообщать в национальные службы фармаконадзора, чтобы улучшить понимание этой, потенциально опасной для жизни, реакции на лекарственное средство.

При анализе данных, полученных на этапе пострегистрационного фармаконадзора, отражающих применение ЛС в условиях реальной клинической практики, удалось не только выявить сигнал по безопасности, связанный с гепатотоксическим потенциалом представителя группы НОАК — ривароксабана, но и охарактеризовать его, выявив дополнительные факторы — применение сопутствующей терапии. Следует отметить, что система СС существенно уступает по качеству получаемых данных метааналитическому подходу. Но метаанализ ограничен условиями проведения рандомизированных клинических исследований и в данном случае оказался неспособным выявить риск ЛИПП в силу ограниченного по времени периода наблюдения за пациентами [35].

Таким образом, можно заключить, что анализ данных фармаконадзора позволил выявить риск со стороны НОАК в отношении повреждений печени. Более достоверные данные о риске ЛИПП могут быть получены, например, если будут выполнены исследования с большими выборками, учитывающие отсроченное время развития ЛИПП [35].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Попова Н.С., Филиппова А.В., Галанкин Т.Л., Колбин А.С., Касимова А.Р. — написание текста, редактирование; Филиппова А.В. — на-

писание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Филиппова Анастасия Владимировна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-код: 3989-9803

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Filippova Anastasia

Corresponding author

e-mail: a.v.filippova2012@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3499-4608

SPIN-code: 3989-9803

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlova, St. Petersburg

Попова Наталия Сергеевна

ORCID ID: 0000-0001-8912-2060

SPIN-код: 3592-9814

Popova Natalya

ORCID ID: 0000-0001-8912-2060

SPIN-code: 3592-9814

Галанкин Тимофей Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-код: 7808-0586

к. м. н., заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова

Gakankin Timofey

ORCID ID: 0000-0002-8784-856X

SPIN-code: 7808-0586

Candidate of Medical Sciences, Head of the laboratory of pharmacoepidemiology and pharmacokinetics in the First St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Колбин Алексей Сергеевич

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Kolbin Alexey

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-code: 7966-0845

MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, Russia, St. Petersburg

Касимова Алина Рашидовна

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

SPIN-код: 3131-4385

Kasimova Alina

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

SPIN-code: 3131-4385

Литература / References

- Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134–44 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24879979> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1055/s-0034-1375955
- Lewis JH. Drug-Induced Liver Injury Throughout the Drug Development Life Cycle: Where We Have Been, Where We are Now, and Where We are Headed. Perspectives of a Clinical Hepatologist. *Pharm Med.* 2013;27:165–191.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS. *Российский кардиологический журнал.* 2017;(7)7–86. DOI:10.15829/1560-4071-2017-7-7-86. [ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Russ J Cardiol* 2017;7(147):7–86 (In Russ).]. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-7-7-86>

- Caldeira D, Barra M, Santos AT, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2014;100(7):550–6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24476812> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305288
- 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 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25689417> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1111/bcp.12611
- Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut.* 2017;66(6):1154–1164 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341748> (дата обращения 07.02.2018). DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313369

7. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806—15 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21544079> (дата обращения 07.02.2018). DOI: 10.1038/clpt.2011.58
8. Панченко Е.П., Кропачева Е.С. *Рекомендации по антитромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза*. Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Росмедтехнологий. — М.: 2009 [online]. URL: <http://athero.ru/Panchenko-atenu.htm> (дата обращения 20.01.2018). [Panchenko EP, Kropacheva ES. *Rekomendacii po antitromboticheskoj terapii u bol'ny'x so stabil'ny'mi proyavleniyami aterotromboza*. Institut klinicheskoy kardiologii im. A.L. Myasnikova FGU RKNPK Rosmedtexnologij. Moscow: 2009 (In Russ).]
9. Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В., и др. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2007;2:59—66. [Sychev DA, Antonov IM, Zagrebina SV, Gasanov NA, Kukus VG. Warfarin dose regime approaches based on pharmacogenetics test results: real possibility to optimize the pharmacotherapy. *Rational Pharmacother. Card.* 2007;2:59—66. (In Russ).]
10. Boehringer Ingelheim International GmbH Pradaxa — EMEA/H/C/000829 -II/0103 // 2009. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf (дата обращения 20.01.2018)
11. Bayer Pharma AG Xarelto — EMEA/H/C/000944 -IB/0056/G // 2008. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf (дата обращения 20.01.2018)
12. Bristol-Myers Squibb / Pfizer EEIG Eliquis -EMEA/H/C/002148 -II/0047 // 2011. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf (дата обращения 20.01.2009).
13. Denas G, Gennaro N, Ferroni E, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulation with non-vitamin K antagonists compared to well-managed vitamin K antagonists in naïve patients with non-valvular atrial fibrillation: Propensity score matched cohort study. *Int J Cardiol.* 2017;249:198—203 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28935464> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.09.029
14. Lega J-C, Bertoletti L, Gremillet C, et al. Consistency of Safety and Efficacy of New Oral Anticoagulants across Subgroups of Patients with Atrial Fibrillation. *PLoS ONE.* 2014;9(3):e91398 [online]. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091398> (дата обращения 20.01.2018). DOI.org/10.1371/journal.pone.0091398.
15. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). 2013 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142282.pdf (дата обращения 20.01.2018).
16. EU Clinical Trials Register. Xarelto [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=Xarelto> (дата обращения 20.01.2018).
17. European Medicines Agency. Press release AstraZeneca withdraws its application for Ximelagatran 36-mg film-coated tablets. 2006 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/02/WC500074073.pdf (дата обращения 20.01.2018).
18. European Medicines Agency. Section 4.8: Undesirable effects SmPC training presentation. 2013 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137021.pdf (дата обращения 20.01.2018).
19. Keisu M, Andersson TB. Drug-induced liver injury in humans: the case of ximelagatran. *Handb Exp Pharmacol.* 2010;(196):407—18 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20020269> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_13
20. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2017;38(27):2137—2149 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27282612> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1093/eurheartj/ehw058
21. Voukalis C, Lip GY, Shantsila E. Drug-drug interactions of non-vitamin K oral anticoagulants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(12):1445—1461 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/271080%2F17425255.2016.1225037> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1080/17425255.2016.1225037
22. Raub TJ. P-glycoprotein recognition of substrates and circumvention through rational drug design. *Mol Pharm.* 2006;3(1):3—25 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686365> (дата обращения 20.01.2018).
23. Ehrenforth S, Schenk JF, Scharrer I. Liver damage induced by coumarin anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(1):79—83 [online]. URL: <https://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-996428> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1055/s-2007-996428
24. Nordon C, Karcher H, Groenwold RH, et al. The «Efficacy-Effectiveness Gap»: Historical Background and Current Conceptualization. *Value Health.* 2016;19(1):75—81 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797239> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1016/j.jval.2015.09.2938
25. High Level Pharmaceutical Forum 2005-2008. Final Conclusions and Recommendations of the Pharmaceutical Forum [online]. URL: http://www.bgpharma.bg/bulletin/read/edition/8/file/final_conclusions_en.pdf (Дата обращения 23.09.2017).
26. Coloma PM, Trifir? G, Patadia V. Postmarketing safety surveillance: where does signal detection using electronic healthcare records fit into the big picture? *Drug Saf.* 2013;36(3):183—97 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23377696> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/s40264-013-0018-x
27. European Medicines Agency. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the eudravigilance data analysis system. 2008 [online]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011434.pdf (дата обращения 20.01.2018).
28. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385—96 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16689555> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/00002018-200629050-00003
29. Зиганшина Л.Е., Решетникова И.Д., Фассахов Р.С. и др. *Нежелательные лекарственные реакции // Метод. рек. для врачей*. МинЗдрав Республики Татарстан. — Казань: 2005 [online]. URL: <https://www.google.ru/url?sa=t&rc=tj&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKewiT6dHt2efYAhVBWYwKHTY7AwEQFggoMAA&url=http%3A%2F%2Fkpfu.ru%2Fdocs%2F541556538%2FMethod.rekom..PDL.doc&usq=AovVawlibSwrn3p3-uQNVoXOX8ui> (дата обращения 20.01.2018) [Ziganshina LE, Reshetnikova ID, Fassakhov RS, et al. *Nezhelatel'ny'e lekarstvenny'e reakcii // Metod. rek. dlya vrachej*. MinZdrav Respubliki Tatarstan. Kazan': 2005 (In Russ).]
30. Hauben M, Aronson JK. Defining 'signal' and its subtypes in pharmacovigilance based on a systematic review of previous definitions. *Drug Saf.* 2009;32(2):99—110 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19236117> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/00002018-200932020-00003
31. Логиновская О.А., Романов Б.К., Колбин А.С., и др. Методы работы с сигналами в фармаконадзоре // *Качественная клиническая практика*. — 2017. — №3. — С.38—42. [Loginovskaya OA, Romanov BK, Kolbin AS, et al. Methods of working with pharmacovigilance signals. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;3:38—42. (In Russ).]
32. Wang HW, Hochberg AM, Pearson RK, et al. An experimental investigation of masking in the US FDA adverse event reporting system database. *Drug Saf.* 2010;33(12):1117—33 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21077702> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.2165/11584390-000000000-00000
33. Salvo F, Leborgne F, Thiessard F, et al. A potential event-competition bias in safety signal detection: results from a spontaneous reporting research database in France. *Drug Saf.* 2013;36(7):565—72 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23673817> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1007/s40264-013-0063-5
34. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):483—6 [online]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11828828> (дата обращения 20.01.2018). DOI: 10.1002/pds.677
35. Галанкин Т.Л., Колбин А.С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014;7(1):4—8. [Galankin TL, Kolbin AS. Role of randomized trials in pharmacoepidemiology. *Pharmacoeconomy. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2014;7(1):4—8. (In Russ).]