

Ривароксабан-ассоциированная гепатотоксичность: клинический случай и обзор литературы

Борис Алексеевич Татарский^{1*}, Наталья Владимировна Казеннова¹,
Дмитрий Александрович Напалков²

¹ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Прямые пероральные антикоагулянты (пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К) в отличие от стандартных пероральных антикоагулянтов (например, варфарин) обладают предсказуемым проявлением антикоагулянтного действия и возможностью применения в фиксированной дозе без необходимости постоянного контроля антикоагулянтного эффекта. Быстрое начало и прекращение действия прямых пероральных антикоагулянтов, относительно низкая вероятность взаимодействия с пищевыми продуктами и другими лекарственными препаратами по сравнению с варфарином, расширили возможности антикоагулянтной терапии.

Прямые пероральные антикоагулянты, в частности, ривароксабан (ингибитор Ха фактора), широко используются при различных показаниях, включающих венозную профилактику тромбоза глубоких вен/лечение после ортопедических операций по замене коленного/тазобедренного сустава и профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Вследствие механизма действия ривароксабана, настороженность в отношении побочных эффектов, как правило, сфокусирована на вероятности возникновения кровотечений. При этом развитие других побочных эффектов препарата получило меньше внимания, или остается нераспознанными. Эти побочные эффекты, в основном, включают повреждение печени и ряд других редких побочных реакций. В статье представлен случай ривароксабан-ассоциированного повреждения печени у пациента с впервые диагностированной ФП и нормальным исходно уровнем печеночных ферментов, а также представлен обзор литературы, посвященной этой проблеме.

Ключевые слова: лекарственная гепатотоксичность, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, фибрилляция предсердий, рандомизированные исследования.

Для цитирования: Татарский Б.А., Казеннова Н.В., Напалков Д.А. Ривароксабан-ассоциированная гепатотоксичность: клинический случай и обзор литературы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):675-680. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-675-680

Rivaroxaban-Associated Hepatotoxicity: a Clinical Case and Literature Review

Boris A. Tatarsky^{1*}, Natalia V. Kazennova¹, Dmitry A. Napalkov²

¹ Almazov National Research Medical Center. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Direct oral anticoagulants (not vitamin K antagonists), unlike standard oral anticoagulants (e.g. warfarin), have a predictable manifestation of the anticoagulant effect and the possibility of using a fixed dose without the need for constant monitoring of the anticoagulant effect. The rapid onset and cessation of the effect of direct oral anticoagulants, the relatively low likelihood of interaction with food and other drugs compared to warfarin, have expanded the possibilities of anticoagulant therapy.

Direct oral anticoagulants, particularly rivaroxaban, are widely used for deep vein thrombosis/pulmonary embolism prevention and treatment, and for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. Awareness of side effects is mostly associated with bleeding risks while other problems with the use of this medication attract less physicians' attention. These side effects mainly include liver damage and some other rare side effects. This article describes a clinical case of rivaroxaban-associated drug-induced liver injury in patient with first diagnosed atrial fibrillation and normal baseline liver enzymes. A literature review focused on this problem is also presented.

Keywords: drug hepatotoxicity, rivaroxaban, dabigatran, apixaban, atrial fibrillation, randomized trials.

For citation: Tatarsky B.A., Kazennova N.V., Napalkov D.A. Rivaroxaban-Associated Hepatotoxicity: a Clinical Case and Literature Review. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(5):675-680. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-675-680

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): btat@mail.ru

Введение

Появление в последнее десятилетие прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) открыло новую эру в лечении и профилактике тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии, предупреждении ишемического инсульта и системных эмболических

осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП). Кроме того, ПОАК одобрены для профилактики тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии у взрослых пациентов, перенесших протезирование тазобедренного или коленного суставов [1].

В проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), посвященных эффективности и безопасности ПОАК (дабигатран, рива-

Received / Поступила: 26.05.2019

Accepted / Принята в печать: 12.06.2019

роксабан, аписабан и эдоксабан) у пациентов с ФП, как правило, оценивались эффективность (профилактика инсульта и системных эмболий) и безопасность (геморрагические осложнения). При этом меньше внимания обращалось на осложнения, не связанные с кровотечением, например, развитие гепатотоксического эффекта и, разумеется, иных видов токсичности.

Лекарственное поражение печени (drug-induced liver injury, DILI) – одно из наиболее частых, связанных с медикаментозной терапией нежелательных явлений. В настоящее время под DILI понимаются любые поражения печени неинфекционного происхождения, обусловленные применением лекарственных средств. Развитие DILI может протекать бессимптомно или приводить к острой печеночной недостаточности, при которой будет необходима экстренная трансплантация печени, либо все может закончиться летальным исходом. Сложность диагностики DILI определяется отсутствием специфических клинических и биохимических маркеров, кроме того, гистологическая оценка печени может не давать диагностических значимых данных. Следует заметить, что существуют иные причины, сопровождающиеся сходной клинической картиной, как, например, терапия другими препаратами или сопутствующие болезни печени. Таким образом, оценка случаев подозрения на наличие DILI состоит из двух основных диагностических процессов: исключение других причин, приводящих к похожей клинической и биохимической картине, и выявление особенностей проявлений заболевания, которое имеют временную связь с воздействием применяемого препарата [2,3].

Принято выделять два вида гепатотоксичности, возникающих на фоне приема лекарственных средств или их метаболитов: истинная гепатотоксичность (такие реакции дозозависимы, предсказуемы, моделируемы, известен механизм возникновения поражения печени) и идиосинкразические реакции. Идиосинкразическая гепатотоксичность характеризуется непредсказуемостью, отсутствием дозозависимости, выраженной вариабельностью начала проявлений, определяемой индивидуальными особенностями пациента, и может иметь иммунную природу [4]. Среди пациентов с DILI идиосинкразические реакции составляют около 10% [5].

Первоначальное расширенное определение DILI, предложенное С. Venichou в 1990 г. [6], включало: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 2 верхних границ нормы (ВГН) при нормальном уровне активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и соотношении АЛТ/ЩФ > 5. Такие биохимические изменения расценивались как гепатоцеллюлярное поражение печени. Повышение активности ЩФ ≥ 2 ВГН при нормальном уровне активности АЛТ и соотноше-

нии АЛТ/ЩФ < 2 с одновременным повышением активности 5'-нуклеотидазы или γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) трактовалось как холестатическое поражение печени. При смешанном поражении печени (гепатоцеллюлярно-холестатическое) регистрировалось одновременное повышение активности АЛТ и ЩФ > 2 ВГН, при соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5.

Учитывая возможность подъема ферментов цитолиза без повреждения печени, которые могут возникнуть в результате приема ряда лекарственных средств, а также широкой распространенностью неалкогольной жировой болезни печени, в 2011 г. Международной рабочей группой экспертов по DILI [7] было предложено изменить пороговый уровень повышения активности АЛТ и АСТ для диагностики лекарственно-индуцируемого поражения печени. Эксперты посчитали, что относительно низкие пороговые значения для определения повреждения печени могут привести к их гипердиагностике, избыточному обследованию пациентов, а в некоторых случаях – к необоснованной отмене препарата.

Международная рабочая группа по DILI определила гепатоцеллюлярное повреждение как повышение АЛТ ≥ 5 ВГН, в то время как определение холестатического и смешанного поражения печени осталось прежним [6]. Предложенная классификация представляет информацию в отношении клинической картины поражения печени, но не механизмов, лежащих в его основе.

При этом экспертами международной рабочей группы был сделан ряд важных замечаний по использованию данных пороговых значений:

- a) рекомендованные пороговые значения могут быть достигнуты в любой точке рассматриваемого клинического состояния;
- b) если пациент имел предшествующее заболевание печени, сопровождающееся изменениями в анализах, то при использовании критериев диагностики ВГН заменяется на среднее исходное значение, наблюдавшееся до получения препарата, которое используется как модифицированное базовое значение;
- c) уровень активности АСТ может быть использован вместо активности АЛТ только при недоступности определения последнего и при отсутствии патологии мышечной ткани;
- d) изолированная гипербилирубинемия, даже прямая, не характерна для лекарственного поражения печени;
- e) изолированное повышение активности ГГТ недостаточно для диагностики лекарственного поражения печени [7].

С момента появления ПОАК поражения печени были зарегистрированы в отчетах о репортируемых

случаях, клинических исследованиях или в отчетах в базе данных фармаконадзора Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Сравнение отчетов для отдельных ПОАК показало, что больше печеночных побочных эффектов было зарегистрировано для ривароксабана, чем для дабигатрана или апиксабана [8].

В данной статье представлен клинический случай развития поражения печени на фоне приема ривароксабана у пациента с ФП и нормальной функцией печени, а также проанализированы опубликованные данные по поражениям печени, обусловленным приемом ривароксабана.

Клиническое наблюдение

Мужчина 43 лет, без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, ведет здоровый образ жизни. Не курит, алкоголь не употребляет. Систематически контролировал величину артериального давления, которая колебалась в диапазоне 115-120/80-85 мм рт.ст., липидограмму, глюкозу крови и раз в 2-3 мес проходил электрокардиографическое (ЭКГ) исследование. Ранее нарушения ритма сердца не регистрировались, медикаментозных препаратов не принимал. При очередном осмотре в ноябре 2017 г. на ЭКГ была зарегистрирована тахисистолическая форма ФП, частота сокращений желудочков (ЧСЖ) составила 123-135/мин. Течение ФП расценено как бессимптомное, поскольку слабость, утомляемость, головокружение, сердцебиение, перебои, одышка, болевые ощущения в груди, снижение качества жизни пациента не беспокоили. Объем выполняемой физической нагрузки не изменился.

При обследовании: показатели клинического и биохимического анализов крови, мочи без особенностей. Гормоны щитовидной железы были в норме. По данным эхокардиографии камеры сердца не расширены, фракция выброса левого желудочка составила 65%. Передне-задний размер, объем и индекс объема левого предсердия не увеличены, отсутствуют признаки гипертрофии стенок и межжелудочковой перегородки. При ультразвуковом исследовании выявлены нормальные размеры почек с сохранением кортикомедуллярной дифференцировки. Функция почек: креатинин – 68 мкмоль/л, отсутствовало снижение фильтрационной функции: расчетная скорость клубочковой фильтрации по MDRD – 75 мл/мин/1,73м², по СКД-ЕРI – 86 мл/мин/1,73м². Скрининг на вирусные гепатиты был отрицательный, и видимых структурных изменений при проведении ультразвукового исследования печени не выявлено. Учитывая впервые диагностированный эпизод ФП неизвестной давности, принято решение восстановления синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии (ЭКВ). От приема антиаритмических препаратов пациент категорически отказался. В рамках подго-

товки к ЭКВ был назначен блокатор Ха фактора ривароксабан сроком на 3 нед в рекомендуемой дозе 20 мг 1 р/д во время еды. При контрольном осмотре через 3 нед: жалоб не предъявляет, клинический анализ крови и мочи без особенностей. Биохимический анализ крови: общий белок – 71,2 г/л, фибриноген – 4 г/л, мочевины – 8,7 мкмоль/л, креатинин – 66,3 мкмоль/л, уровень общего билирубина 35,8 мкмоль/л (ВГН – 21), АЛТ – 836,7 ед/л (ВГН – 40), АСТ – 118 ед/л (ВГН – 38,2), ЩФ – 513,3 ед/л (ВГН – 250), ГТТ – 134 ед/л (ВГН – 61). Степень тяжести лекарственного поражения печени расценено как легкое [7]. Препарат был отменен, но еще в течение трех дней после отмены ферменты печени продолжали нарастать, затем началось устойчивое снижение: первым отмечено снижение АЛТ, затем, к 7-му дню после отмены ривароксабана регистрировалось снижение ЩФ и ГТТ. Через 2 нед все биохимические показатели были в норме. Данные биохимические изменения характерны для смешанного поражения печени (определение международной рабочей группой экспертов по DILI [6] – одновременное повышение активности АЛТ и ЩФ > 2 ВГН, соотношении АЛТ/ЩФ от 2 до 5).

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение имеет определенный клинический интерес. У больного с бессимптомным вариантом персистирующей формы ФП на фоне приема стандартной дозы ривароксабана при отсутствии данных о сопутствующей болезни печени, невозможности определения начала биохимических изменений, бессимптомного течения поражений печени, регресса изменений после отмены препарата развился идиосинкразический вариант DILI (смешанное поражение печени).

Впоследствии пациент при подготовке к ЭКВ три недели принимал дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут. Изменений печеночных ферментов не было, при эхокардиографии тромбов в левом предсердии не обнаружено. ЭКВ восстановлен синусовый ритм, с протекторной целью назначен антиаритмический препарат IC класса – пропафенон в дозе 450 мг/сут. Через полгода выполнена радиочастотная абляция аритмогенных зон в левом предсердии с хорошим эффектом. При дальнейшем длительном наблюдении (включая частое проведение многосуточного мониторинга ЭКГ) нарушений ритма сердца, изменений печеночных ферментов не регистрировалось. Прием дабигатрана был отменен через 3 мес после вмешательства, учитывая наличие стойкого синусового ритма, и, главное, отсутствие факторов риска развития тромбоэмболических событий.

В проведенных РКИ, посвященных эффективности и безопасности ПОАК, все исследуемые препараты

были подвергнуты тщательному исследованию в отношении возможной гепатотоксичности. Это было обусловлено тем, что первый пероральный прямой ингибитор тромбина ксимелагатран, одобренный для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после ортопедических операций, при длительном приеме сопровождался развитием токсичности [9], и был отозван с фармацевтического рынка. Следует также отметить, что пациенты с потенциальным наличием факторов риска, как, например, наличие в анамнезе заболеваний печени, исключались из этих РКИ.

Прием ривароксабана в базовых РКИ изучения эффективности и безопасности редко сопровождался повреждением печени. Вместе с тем при использовании данных 4 рандомизированных двойных слепых исследований III фазы (RECORD 1-4) повреждение печени (определяемое как повышение АЛТ или АСТ ≥ 3 ВГН и билирубина ≥ 2 ВГН) имело место у 2,33% пациентов, получавших ривароксабан, а при использовании эноксапарина – у 3,64% пациентов. Следует отметить, что доза ривароксабана в этих исследованиях была ниже стандартной дозы 20 мг, применяемой при ФП, следовательно, вероятность дозозависимых нежелательных реакций была ниже [10, 11].

Также по данным системного обзора 29 рандомизированных клинических исследований (152116 пациентов; средняя продолжительность наблюдения 16 мес), включая исследования RECORD 1, 3 и 4, при использовании ПОАК не было показано повышенного риска развития DILI по сравнению с контрольной группой – низкомолекулярным гепарином, антагонистами витамина К, плацебо или нефармакологическим лечением (отношение рисков [ОР] 0,90; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-1,13). Результаты были близкими для каждого отдельного ПОАК. Вместе с тем у пациентов, принимавших ПОАК, наблюдалось снижение риска повышения уровня печеночных трансаминаз на 29% по сравнению с получавшими низкомолекулярный гепарин (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59-0,85) [12].

Однако при анализе документированных клинических случаев, исследований серий случаев и данных фармакологического надзора возникли оправданные опасения в отношении гепатотоксичности ривароксабана. В недавнем проспективном исследовании 113717 пациентов с ФП, включенных в базы данных Market Scan Commercial и Medicare Supplemental (средняя продолжительность наблюдения 12 мес), варфарин принимали 56879 пациентов, дабигатран – 17286, ривароксабан – 30347 и апиксабан – 9205 пациентов [13]. Было выявлено 960 госпитализаций вследствие поражения печени, а частота случаев госпитализаций вследствие поражения печени на 1000

человеко-лет составила 9,0 случаев для варфарина, 4,0 – для дабигатрана, 6,6 – для ривароксабана и 5,6 – для апиксабана. У пациентов, принимавших ривароксабан, отмечался на 56% более высокий риск госпитализаций по поводу поражения печени по сравнению с пациентами, которым была начата терапия дабигатраном (ОР 1,56; 95% ДИ 1,22-1,99). Другими значимыми факторами, прогнозирующими госпитализацию по поводу поражения печени, были, в том числе, наличие в анамнезе заболеваний печени, желчевыводящих путей и почек, злокачественные опухоли, анемия, сердечная недостаточность и алкоголизм.

Кроме этого, анализ результатов из базы данных FDA FAERS (US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) показал, что из 17097 сообщений в отношении ПОАК в 3895 случаях проводилось лечение ривароксабаном. Все сообщения о поражении печени, связанном с ривароксабаном, составляли 3,7% от всех сообщений, и 1,4% – от всех сообщений о лекарственных поражениях печени [14].

В общей сложности было опубликовано 28 случаев гепатотоксичности, связанной с приемом ривароксабана, имевшей место во временном интервале в пределах 2-180 дней (в среднем 15 дней) между началом лечения и возникновением поражения печени. В большинстве этих случаев повреждение печени классифицировалось как гепатоцеллюлярное (~40%), тогда как в других эпизодах характер поражения был холестатическим (~27%) или смешанным (~15%) [15]. Тяжесть гепатотоксичности колебалась от бессимптомного поражения печени холестатического характера до симптоматического и тяжелого поражения [16]. У некоторых симптоматических пациентов развились желтуха и тошнота, а у одного пациента развилась печеночная недостаточность с печеночной энцефалопатией и летальным исходом [17, 18].

По мнению экспертов изучение этиологии и патогенеза лекарственной гепатотоксичности представляется достаточно трудным, поскольку общая частота наличия DILI оценивается в пределах между 1:10000 и 1:1000000 [19]. Следует заметить, что гепатотоксичность вследствие приема ривароксабана обычно является идиосинкразической нежелательной лекарственной реакцией, поскольку не может быть объяснена фармакологическим действием препарата, и наблюдается при его применении в терапевтических дозах [8, 20]. Под идиосинкразической гепатотоксичностью понимают медикаментозную реакцию, возникающую редко и непредсказуемо, у небольшого процента населения и в ответ на применение лекарственного препарата. Такие реакции часто возникают при воздействии новых лекарственных препаратов, и механизм этих реакций невозможно объяснить из-

вестными механизмами действия препарата. Идиосинкразические реакции можно разделить на две большие группы: иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности и неиммунологические (метаболические) [21]. Иммунологические реакции имеют вид системных проявлений, таких как лихорадка, сыпь и эозинофилия, которые появляются рано (через 1-6 нед), и при повторном назначении препарата быстро возникает повторное повреждение печени [21]. Было показано, что при биопсии, выполненной у 2 пациентов, получавших лечение ривароксабаном, определялось наличие перивенулярного некроза, соответствующего высокой плотности СУРЗА4 [22]. Установлено, что ривароксабан метаболизируется через СУРЗА4 [1], и повреждение печени, ассоциированное с лечением ривароксабаном, вероятно, обусловлено механизмом, связанным с метаболическими особенностями [8]. Наряду с этим нельзя исключить наличия иммунологически опосредованного механизма, вызывающего поражения печени, поскольку введение ривароксабана также может сопровождаться DRESS синдромом. В литературе представлен клинический случай, где через 6 мес после начала терапии ривароксабаном пациент госпитализирован с жалобами на лихорадку, лейкоцитоз, общую слабость и артралгию. Через 3 дня возникла макулопапулярная сыпь. При биопсии печени у пациента выявлены незональные области некроза и нейтрофильный воспалительный инфильтрат в портальных трактах с отсутствием эозинофилов. Была также выполнена биопсия кожи, которая показала реакцию кожной гиперчувствительности с наличием в периваскулярном пространстве лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов. Симптомы и биологические маркеры улучшались при лечении преднизолоном [23].

Заключение

Пероральные антикоагулянтные препараты прямого действия достаточно широко применяются во всем мире для первичной и вторичной профилактики и лечения тромбозомболических нарушений. Представленный случай ривароксабан-индуцированной гепатотоксичности является редким осложнением медикаментозной терапии, хотя явно отражает общую направленность увеличения развития повреждения печени, связанной с приемом этого прямого антикоагулянта. К этому выводу приводит и тот факт, что в последнее время увеличилось число сообщений о гепатотоксичности при использовании ривароксабана. Так, в феврале 2016 г. в Европейской базе данных фармаконадзора (Eudra Vigilance – информационная онлайн-система ЕС для управления данными о безопасности, содержащая сведения о нежелательных реакциях на медицинские препараты, разрешенные в ЕС) было зарегистрировано 793 случаев гепатотоксичности на фоне приема ривароксабана, из которых 24 случая были острым гепатитом, и четыре – молниеносным гепатитом [16]. Следовательно, необходимо учитывать, что при приеме ПОАК (особенно, с учетом все увеличивающегося числа пациентов, принимающих этот класс пероральных антикоагулянтов) возможны проявления гепатотоксичности, и в этих случаях препарат должен быть немедленно отменен. Информацию об этих случаях важно передать в национальную службу фармакологического надзора для улучшенного понимания этой потенциально угрожающей жизни нежелательной 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. 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.
2. 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.
3. Navarro V.J., Senior J.R. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2006;354(7):731-9. DOI:10.1056/NEJMra052270.
4. 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.
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. 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.
7. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-15. DOI:10.1038/clpt.2011.1.
8. Liakoni E., Ratz Bravo A.E., Krahenbuhl S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). *Drug Saf.* 2015;38:711-20. DOI:10.1007/s40264-015-0317-5.
9. Agnelli G., Eriksson B.I., Cohen A.T., et al. Safety assessment of new antithrombotic agents: lessons from the EXTEND study on ximelagatran. *Thromb Res.* 2009;123:488-97. DOI:10.1016/j.thromres.2008.02.017.
10. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L., et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009;373:1673-80. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60734-0.
11. 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.
12. 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;100:550-6. DOI:10.1136/heartjnl-2013-305288.
13. Alonso A., MacLehose R.F., Chen L.Y., et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* 2017;103:834-9. DOI:10.1136/heartjnl-2016-310586.
14. 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;80:285-93. DOI:10.1111/bcp.12611.
15. 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):226-32. DOI:10.1097/MEG.0000000000001030.
16. Cordeanu M., Gaertner S., Bensalah N., et al. Rivaroxaban induced liver injury: a cholestatic pattern. *Int J Cardiol.* 2016;216:97-8. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.04.063.
17. Lambert A., Cordeanu M., Gaertner S., et al. Rivaroxaban-induced liver injury: results from a venous thromboembolism registry. *Int J Cardiol.* 2015;191:265-6. DOI:10.1016/j.ijcard.2015.04.248.
18. 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.
19. Baig M., Wool K.J., Halanych J.H., et al. Acute liver failure after initiation of rivaroxaban: a case report and review of the literature. *N Am J Med Sci.* 2015;7:407-10. DOI:10.4103/1947-2714.166221.
20. Tujios S., Fontana R.J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:202-11. DOI:10.1038/nrgastro.2011.22.
21. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:95-106. DOI:10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
22. Godoy P., Hewitt N.J., Albrecht U., et al. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME. *Arch Toxicol.* 2013;87:1315-530. DOI:10.1007/s00204-013-1078-5.
23. Gong I.Y., Kim R.B. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Can J Cardiol.* 2013;29:S24-33. DOI:10.1016/j.cjca.2013.04.002.

About the Authors

Boris A. Tatarsky – MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Natalia V. Kazennova – MD, PhD, Researcher, Clinical Arrhythmology Research Laboratory, Almazov National Research Medical Center

Dmitry A. Napalkov – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Sechenov University

Сведения об авторах

Татарский Борис Алексеевич – д.м.н., профессор, г.н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, НИИЦ им. В.А. Алмазова

Казеннова Наталья Владимировна – к.м.н., н.с., научно-исследовательская лаборатория клинической аритмологии, НИИЦ им. В.А. Алмазова

Напалков Дмитрий Александрович – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1, Сеченовский Университет