

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf629584>

Нежелательные реакции и взаимодействия при применении ривароксабана: данные глобального фармаконадзора

А.П. Кондрахин^{1,2}, М.Л. Максимов^{1,3}, К.О. Шнайдер¹, М.С. Черняева^{2,4}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва, Россия;³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;⁴ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Проведён обзор литературных данных о нежелательных реакциях в ходе применения ривароксабана (по данным глобального фармаконадзора на 23 марта 2022 г.). Модуль для анализа данных VigiLyze обеспечивает глобальный сбор национальных данных о нежелательных явлениях, связанных с лекарствами и вакцинами, благодаря тесной интеграции с базой данных VigiBase (VigiLyze и VigiBase относятся к программам Всемирной организации здравоохранения по международному лекарственному мониторингу).

Обработку полученных данных и хранение осуществляли при помощи программы Microsoft Excel. Авторы консолидированно давали экспертное заключение, основываясь на профессиональном опыте клинической и научной работы. При анализе баз получено 112 654 индивидуальных сообщения о нежелательных реакциях (НР) (individual case safety report, ICSR) на лекарственные средства (ЛС). При обработке базы ICSR исключали дубликаты на одно и тоже сообщение, а также отчёты, содержащие неполную информацию, которые несопоставимы с Медицинским словарём для нормативно-правовой деятельности.

После обработки отобрано 32 779 ICSR — 29,1% от общего числа всех НР. Основные данные по ICSR были зафиксированы из США, Германии, Франции, Великобритании, Японии. Чаще всего НР наблюдались у пациентов в возрасте старше 75 лет (31,9%), у пациентов в возрасте 65–74 лет они отмечены в 20,0% случаев, в возрасте 45–64 лет — в 15,3% случаев соответственно. По возрасту больше НР отмечено у пациентов мужского пола (46,0%). Весомый вклад ICSR в изучение НР ривароксабана внесли государства, которые имеют развитую систему фармакомониторинга: США (62 992 случая; 55,3%), Германия (9912 случая; 8,8%), Франция (6983 случая; 6,2%), Великобритания (5632 случая; 5,0%), Япония (5294 случая; 4,7%). 57,8% ICSR о НР создано медицинскими и фармацевтическими работниками: врачами, провизорами и фармацевтами, а также другими профессионалами в сфере здравоохранения. В качестве НР при применении ривароксабана названы госпитализация или её продление (47,8%), на втором месте — летальные исходы (12,4%), а также желудочно-кишечные кровотечения (14,1%). Серьёзные НР отмечены в 99,4% случаев. На фоне назначения ривароксабана применялись параллельно или не отменялись следующие ЛС: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, варфарин, эноксапарин натрия. Риски возникновения НР увеличивались при комбинации ривароксабана с другими ЛС, что необходимо учитывать при назначении препаратов.

Ключевые слова: лекарственные средства; ривароксабан; лекарственное взаимодействие; нежелательные реакции; кровотечение; безопасность; VigiBase.

Как цитировать:

Кондрахин А.П., Максимов М.Л., Шнайдер К.О., Черняева М.С. Нежелательные реакции и взаимодействия при применении ривароксабана: данные глобального фармаконадзора // Российский медицинский журнал. 2024. Т. 30, № 4. С. 381–388. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf629584>

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf629584>

Side effects and interactions with the use of rivaroxaban: Global pharmacovigilance data

Andrei P. Kondrakhin^{1,2}, Maksim L. Maksimov^{1,3}, Ksenia O. Shnaider¹, Marina S. Cherniaeva^{2,4}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

² Hospital for War Veterans No 2, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

ABSTRACT

This study aimed to review literature data on the side effects and interactions when using rivaroxaban according to global pharmacovigilance data as of March 23, 2022. The data obtained are based on the VigiLyze expert-level analytical system and the use of the international VigiBase database of the WHO International Drug Monitoring Program.

Data processing and storage were performed using Microsoft Excel. The authors provided a consolidated expert opinion based on professional experience in clinical and scientific work. The received data contained 112,654 individual case safety reports (ICSR) about cases of adverse reactions to drugs, particularly rivaroxaban. When processing the ICSR database, duplicates and reports containing incomplete information that were not comparable with the Medical Dictionary for Regulatory Activities were excluded.

After processing, 32,779 ICSRs were extracted according to the criteria, which accounted for 29.1% of the total number of all ICSRs. Basic data on ICSR were recorded from the USA, Germany, France, Great Britain, and Japan. Most often, adverse reactions were observed in patients aged >75 years (31.9%), followed by patients aged 65–74 (20.0%) and 45–64 (15.3%). By age, more adverse reactions were observed in male (46.0%) patients. Countries that have developed pharmacovigilance system contributed significantly to the development of the ICSR of the adverse reactions of rivaroxaban, namely, USA ($n=62,992$; 55.3%), Germany ($n=9912$; 8.8%), France ($n=6983$; 6.2%), Great Britain ($n=5632$; 5.0%), and Japan ($n=5294$; 4.7%). Adverse reactions were reported by 57.8% of ICSRs from medical and pharmaceutical professionals, including doctors, pharmacists, pharmacists, and other healthcare professionals. Adverse reactions with rivaroxaban include hospitalizations or its prolongation (47.8%), deaths (12.4%), and gastrointestinal bleeding (14.1%). Serious adverse reactions were observed in 99.4% of the cases. Drugs that were used in parallel or were not discontinued during the prescription of rivaroxaban were acetylsalicylic acid, clopidogrel, warfarin, and enoxaparin sodium. The risks of side effects increase when rivaroxaban is combined with other drugs, which must be taken into account when writing prescriptions.

Keywords: drugs; rivaroxaban; drug interactions; side effects; bleeding; safety; VigiBase.

To cite this article:

Kondrakhin AP, Maksimov ML, Shnaider KO, Cherniaeva MS. Side effects and interactions with the use of rivaroxaban: Global pharmacovigilance data. *Russian Medicine*. 2024;30(4):381–388. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf629584>

Received: 29.03.2024

Accepted: 24.06.2024

Published online: 25.08.2024

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фармакологическое лечение играет важную роль в поддержании и улучшении здоровья людей. Однако одновременное применение нескольких лекарственных препаратов, а также неправильное сочетание лекарств может повысить риск развития нежелательных реакций (НР) и привести к ухудшению состояния пациента. При этом даже при использовании одного препарата могут возникать проблемы его сочетания с другими лекарствами или пищей. В связи с этим изучение лекарственных взаимодействий становится всё более актуальным [1].

Одним из препаратов, требующих особого внимания при сочетании с другими лекарствами, является ривароксабан — широко используемый антикоагулянт нового поколения, который применяется для профилактики и лечения тромбоза и инсультов [2]. Для предотвращения возможных осложнений при его использовании необходимо иметь надёжные данные о потенциальных взаимодействиях с другими препаратами. Помощь в этом может предоставить глобальная база данных VigiBase Уппсальского центра мониторинга (Uppsala Monitoring Centre, UMC) Программы Всемирной организации здравоохранения по международному лекарственному мониторингу (World Health Organization's Programme for International Drug Monitoring, WHO PIDM) [3–5], которая содержит информацию о лекарственных взаимодействиях и позволяет провести качественный анализ безопасности комбинированного применения ривароксабана с другими медикаментами. В данном обзоре мы рассмотрим основные результаты изучения лекарственных взаимодействий ривароксабана на основе данных VigiBase и рекомендаций по его сочетанию с другими препаратами.

VigiBase как вспомогательный инструмент

В данном контексте глобальная база данных VigiBase представляет собой ценный инструмент для медицинских работников и фармацевтов. Это обширная коллекция информации о лекарствах и их потенциальных взаимодействиях. Она содержит данные о тысячах препаратов, а также информацию о НР, которые могут произойти при одновременном использовании двух или более лекарств.

VigiBase формируется на основе спонтанных сообщений о взаимодействии лекарственных средств (ЛС). База была организована Всемирной организацией здравоохранения в 1968 году [4, 5]. Данные, предоставленные на основе базы, позволяют странам получать информацию, которая является актуальной на данный момент времени. Анализ данных даёт возможность выявлять риски применения лекарств и их взаимодействие, а также направлен на повышение качества и безопасности лекарственной терапии, используемой в системе здравоохранения. При разработке VigiBase учёными проведена обширная

работа по сбору, анализу и систематизации информации о воздействии одного препарата на другой [3–5]. Каждая запись в базе данных VigiBase содержит подробную информацию о лекарственном препарате, его дозировке, способе применения и возможных НР. Пользователь может получить подробные результаты о взаимодействии выбранного препарата с другими и на основании этой информации сделать обоснованный выбор в пользу безопасного и эффективного лечения [6].

Предоставляемые VigiBase данные основаны на результатах клинических испытаний и публикациях в научных журналах. База постоянно обновляется, чтобы отражать новые исследования и открытия в медицине. Это позволяет специалистам быть на шаг впереди и предотвращать возможные проблемы, связанные с лекарственными взаимодействиями.

Специалисты могут использовать эту базу данных для оценки потенциальных рисков при назначении комбинации различных препаратов одному пациенту. Более того, VigiBase предоставляет информацию о дозировках лекарств, которые могут быть изменены из-за потенциального взаимодействия [3, 4].

Получаемая информация из глобальной базы данных VigiBase может быть использована врачами и фармацевтами для принятия информированных решений о сочетании препаратов и для предотвращения нежелательных лекарственных взаимодействий. Это способствует повышению безопасности и эффективности лечения пациентов, принимающих ривароксабан.

Анализ взаимодействия ривароксабана с другими лекарственными средствами

В данном подразделе мы рассмотрим основные аспекты лекарственных взаимодействий ривароксабана на основе данных из VigiBase, а также предложим рекомендации по безопасному применению данного препарата. Для анализа взаимодействия ривароксабана с другими лекарствами на основе глобальной базы данных VigiBase изучены результаты клинических исследований, публикаций и отчётов о НР при комбинированном использовании рассматриваемого лекарственного препарата [7].

Некоторые лекарства могут увеличить или уменьшить эффективность ривароксабана. Например, ингибитор цитохрома P450 3A4 (кетоконазол) способен повысить его концентрацию в крови, что может привести к увеличению фармакологического эффекта и риска кровотечений.

Некоторые лекарства могут также повлиять на метаболизм ривароксабана и изменить его концентрацию в крови. Например, индукторы цитохромов P-гликопротеина (рамиприл) [8, 9] способны снизить концентрацию ривароксабана, что может уменьшить его эффективность в профилактике тромбозомболических событий.

Однако необходимо отметить, что большинство взаимодействий ривароксабана с другими лекарствами

являются умеренными и могут быть управляемыми. Лекарственные взаимодействия служат одним из ключевых факторов, которые могут повлиять на эффективность и безопасность применения препарата. Глобальная база данных VigiBase предоставляет ценную информацию о возможных его взаимодействиях с другими ЛС.

Взаимодействие ривароксабана с определёнными лекарствами может привести к изменению его фармакокинетических или фармакодинамических свойств. Например, некоторые антикоагулянты, такие как варфарин, способны усилить антикоагулянтный эффект ривароксабана и увеличить риск кровотечений, поэтому при одновременном применении этих препаратов необходимо тщательно контролировать показатели свёртываемости крови.

Выявлено также, что некоторые ингибиторы или индукторы ферментов способны влиять на образование активного метаболита ривароксабана, и это может изменить его фармакологическое действие. В частности, снижение активности цитохрома P450 P3A4 может привести к увеличению концентрации ривароксабана в плазме крови и повышению риска нежелательных эффектов [8, 9].

В последние годы проведено множество исследований, посвящённых безопасности ривароксабана. Большинство из них подтверждают его эффективность и относительную безопасность при правильном использовании. Однако следует учитывать некоторые факторы, которые могут повлиять на безопасность этого препарата, особенно у пациентов с определёнными состояниями или при сочетании с другими лекарственными препаратами.

Несколько крупных исследований были проведены для оценки безопасности ривароксабана в различных группах пациентов: перенёвших операцию по замене коленного или тазобедренного сустава; с фибрилляцией предсердий.

Одно из самых значимых исследований — фаза III многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ROCKET AF [10], в котором приняли участие более 14 000 пациентов с фибрилляцией предсердий. Им были случайным образом назначены ривароксабан в дозе 20 мг 1 раз в сутки (15 мг для пациентов со степенью клиренса креатинина от 30 до 49 мл/мин) или варфарин. Изучение основных показателей безопасности, таких как кровотечения и другие нежелательные эффекты, продолжалось в течение среднего периода наблюдения (1,9 года). Исследование показало, что ривароксабан не уступает по безопасности варфарину и имеет меньший риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта [8, 9].

Ещё одно значимое исследование — RECORD — оценивало безопасность применения ривароксабана после операций по замене коленных или тазобедренных суставов. В этом исследовании больше 9000 пациентов получали либо ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, либо эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно.

Результаты показали, что ривароксабан был эффективным и безопасным альтернативным лекарством для профилактики тромбоза после хирургического вмешательства [11].

Были проведены и другие клинические исследования, такие как EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, которые оценивали безопасность и эффективность ривароксабана в лечении тромбоза глубоких вен и лёгочной эмболии. Исследования показали, что ривароксабан не хуже альтернативных методов лечения, таких как применение низкомолекулярных гепаринов со стандартным мониторингом или фракционированного гепарина с селективным мониторингом [12].

Стоит отметить результаты многоцентрового рандомизированного исследования MAGELLAN, в котором сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана и эноксапарина для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов, госпитализированных в тяжёлом состоянии. В этом исследовании больше 8000 пациентов получали либо ривароксабан в дозе 10 мг 1 раз в сутки, либо эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно. Результаты показали, что ривароксабан был эффективным и безопасным в профилактике тромбоза у пациентов с острыми заболеваниями [13].

Международный опыт применения ривароксабана подтверждает его безопасность и эффективность в лечении различных состояний у пациентов. Крупные клинические исследования, такие как ROCKET AF, RECORD, EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, а также MAGELLAN [11–13], доказали отсутствие значимых различий в безопасности ривароксабана по сравнению с другими стандартными методами лечения. Ривароксабан является перспективным препаратом для широкого спектра пациентов и может быть использован в качестве альтернативы варфарину или гепаринам при правильном назначении и контроле. Рассмотрим безопасность применения ривароксабана в мире.

Одна из основных проблем при использовании антикоагулянтов — это вероятность кровотечений. Ривароксабан, как и другие антикоагулянты, может повышать риск кровотечений у пациентов. Однако проведённые клинические испытания показали, что данный препарат имеет более высокую безопасность по сравнению с классическим антикоагулянтом варфарином. В исследовании ROCKET AF, которое включало более 14 000 пациентов, применение ривароксабана было связано с меньшим количеством случаев кровотечений, в том числе внутричерепных и желудочно-кишечных, по сравнению с варфарином [10].

Другие клинические исследования также подтвердили безопасность применения ривароксабана. В исследовании EINSTEIN DVT у пациентов с тромбозом глубоких вен ривароксабан служил эффективным и безопасным препаратом для предотвращения тромбоземболических осложнений. Подобные результаты получены и в других исследованиях на больших группах пациентов [12].

Рекомендации по управлению лекарственными взаимодействиями при применении ривароксабана

При применении ривароксабана важно учитывать возможные лекарственные взаимодействия с другими препаратами. Для обеспечения безопасности и эффективности лечения необходимо следовать определённым рекомендациям по управлению этими взаимодействиями.

Перед началом терапии ривароксабаном рекомендуется провести полное обследование пациента и составить список всех принимаемых им ЛС [14, 15]. Это позволит исключить возможность нежелательных взаимодействий и выбрать оптимальную дозировку.

В случае, если пациент уже принимает какие-либо лекарства, которые могут взаимодействовать с ривароксабаном, необходимо оценить потенциальную пользу от сочетания этих препаратов и возможные риски. В некоторых случаях может потребоваться коррекция дозы или замена одного из препаратов.

Следует особое внимание обратить на такие группы ЛС, как антикоагулянты (включая ацетилсалициловую кислоту) [16], антигипертензивные препараты, противоритмические средства и противовоспалительные лекарства. Взаимодействие ривароксабана с этими препаратами может повлиять на их эффективность или увеличить риск НР.

Цель настоящего обзора — проанализировать основные аспекты безопасности применения ривароксабана, нежелательные реакции на препарат и его лекарственные взаимодействия согласно глобальной базе данных VigiBase на 23 марта 2022 г.

АНАЛИЗ ДАННЫХ VigiBase О ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЯХ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РИВАРОКСАБАНА

Полученные данные взяты на основе аналитического модуля VigiLyze экспертного уровня, который является инструментом международной базы данных VigiBase UMC WHO PIDM. При анализе данных использовали методические подходы для обработки полученной информации, которые приняты в системе фармаконадзора в мире. Это позволяет дать обобщающую оценку полученных отчётов обо всех случаях НР с помощью индивидуальных сообщений (individual case safety report, ICSR) в VigiBase UMC WHO PIDM в случаях использования ривароксабана как рекомендованного антикоагулянта при различных состояниях. Открытый доступ к VigiBase (через модуль VigiAccess) позволил провести перекрёстную (с экспертным доступом) оценку ICSR, поступивших из национальных центров фармаконадзора 92 стран-членов WHO PIDM, которые направили в UMC информацию о безопасности применения

ривароксабана. Использованы поисковые фильтры в системе VigiBase ICSR с указанием запросов о применении ривароксабана, осуществлялся запрос в программе по рубрике «ривароксабан», а также по следующим ключевым словам: *acidum acetylsalicylicum*, *clopidogrel*, *warfarin*, *epocharin sodium*. При обработке данных учитывали и ограничения. Обработку полученных данных и их хранение осуществляли при помощи программы Microsoft Excel. Авторы консолидированно давали экспертное заключение, основываясь на профессиональном опыте клинической и научной работы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 23 марта 2022 г. из базы VigiBase получены 112 654 ICSR о случаях НР на ЛС, которые содержали сведения о ривароксабане. При обработке базы ICSR исключали дубликаты на одно и то же сообщение, а также отчёты, содержащие неполную информацию, которые не сопоставимы с Медицинским словарём для нормативно-правовой деятельности. После обработки отобрано, согласно критериям, 32 779 ICSR, соответственно 29,1% от общего числа всех НР. Основные данные по ICSR были зафиксированы из США (62 992 случая; 55,3%), Германии (9912 случая; 8,8%), Франции (6983 случая; 6,2%), Великобритании (5632 случая; 5,0%), Японии (5294 случая; 4,7%). 57,8% ICSR создано медицинскими и фармацевтическими работниками: врачами (36,2%), провизорами и фармацевтами (9,7%), а также другими профессионалами в сфере здравоохранения (11,9%). Из рапортов, поданных в систему, видно высокое качество информации. В основе этого лежит обобщённый результат систем фармаконадзора из разных стран с указанием всей информации (точность, полнота), которая полностью удовлетворяла запросам анкет. Чаще всего НР наблюдались у пациентов в возрасте старше 75 лет (31,9%), у пациентов в возрасте 65–74 лет они отмечены в 20,0% случаев, в возрасте 45–64 лет — в 15,3% случаев соответственно. По возрасту больше НР отмечалось у пациентов мужского пола (46,0%). В табл. 1 представлены данные, указывающие на наибольшее число ICSR (свыше 3,0%) о побочных действиях ривароксабана и о случаях НР. Вся информация консолидирована по классификации Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности.

Необходимо учитывать, что полученные данные и оценка развития НР при применении ривароксабана указывают на объёмы применения данного ЛС на рынке. При этом более частое назначение ривароксабана повышает число сообщений о НР. Наибольшее количество данных поступает из стран с развитыми системами фармаконадзора (указано выше). Полученная информация не может служить для характеристики качества и эффективности данного препарата, но способна стать неким вектором при необходимости его назначения.

Таблица 1. Количество индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на ривароксабан

Table 1. The number of individual case safety reports and adverse reactions to rivaroxaban

Нежелательные реакции Adverse reactions	n (%)
Желудочно-кишечное кровотечение Gastrointestinal bleeding	22 368 (14,1)
Эпистаксис Epistaxis	8614 (5,4)
Кровоизлияние Hemorrhage	7918 (5,0)
Гематурия Hematuria	6055 (3,8)
Ректальное кровоизлияние Rectal hemorrhage	5703 (3,6)
Внутричерепное кровоизлияние Intracerebral hemorrhage	5076 (3,2)

Серьёзные НР отмечались в 99,4% случаев, из них в 12,4% случаев отмечены летальные исходы. В табл. 2 представлены критерии серьёзности исходов в ICSR.

В отчётах указаны ЛС, которые применялись одновременно с ривароксабаном либо не отменялись во время его приёма. Согласно ICSR, ацетилсалициловую кислоту назначали в 16,5% случаев, клопидогрел — в 3,3%, варфарин — в 1,4%, эноксапарин натрия — в 0,8%.

Таблица 2. Критерии серьёзности исходов в индивидуальных сообщениях о нежелательных реакциях

Table 2. Severity criteria of outcomes in individual case safety reports

Критерии серьёзности Severity criteria	%
Смерть Death	12,4
Угроза жизни Threat to life	4,3
Госпитализация или её продление Hospitalization or its prolongation	47,8
Причинение вреда здоровью или инвалидизация Injury or disability	1,7
Другие значимые медицинские события Other significant medical events	33,1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По состоянию на 23 марта 2022 г. в базе данных VigiBase имелись 112 654 ICSR на лекарственные средства (в частности, ривароксабан). Экспертному анализу, согласно критериям, подлежало 32 779 ICSR, соответственно 29,1% от общего числа всех нежелательных реакций. Весомый вклад в увеличение числа ICSR о развитии нежелательных реакций на ривароксабан внесли государства, которые имеют развитую систему фармаконадзора: США (62 992 случая; 55,3%), Германия (9912 случая; 8,8%), Франция (6983 случая; 6,2%), Великобритания

(5632 случая; 5%), Япония (5294 случая; 4,7%). Медицинскими и фармацевтическими работниками создано 57,8% ICSR: врачами (36,2%), провизорами и фармацевтами (9,7%), а также другими профессионалами в сфере здравоохранения (11,9%). Чаще нежелательные реакции наблюдались у пациентов в возрасте старше 75 лет (31,9%), у пациентов в возрасте 65–74 лет они отмечены в 20,0% случаев, в возрасте 45–64 лет — в 15,3% случаев соответственно, преимущественно у лиц мужского пола (46,0%). Нежелательные реакции при использовании ривароксабана включали госпитализацию или её продление (47,8%), на втором месте — летальные исходы (12,4%), а также желудочно-кишечные кровотечения (14,1%). Серьёзные нежелательные реакции отмечены в 99,4% случаев. Лекарственные средства, которые применялись параллельно или не отменялись во время назначения ривароксабана: ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, варфарин, эноксапарин натрия. Риски возникновения нежелательных реакций увеличивались при комбинации ривароксабана с другими лекарственными средствами, что необходимо учитывать при назначении терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределён следующим образом: А.П. Кондрахин — идея работы, написание статьи, анализ базы данных VigiBase; К.О. Шнайдер — написание статьи, анализ базы данных VigiBase; М.Л. Максимов — идея работы, экспертный анализ данных и их обсуждение; М.С. Черняева — написание статьи, анализ базы данных VigiBase.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.P. Kondrakhin — idea of the work, writing the article, analyzing the VigiBase database; K.O. Shnaider — article writing, VigiBase database analysis; M.L. Maksimov — idea of the work, expert analysis of data and their discussion; M.S. Cherniaeva — writing the article, analyzing the VigiBase database.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сычев Д.А. Что такое полипрагмазия? В кн.: Отделёнов В.А., Кирилочев О.О., Андреев Д.А., и др. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения. 2-е изд. Санкт-Петербург: ЦОП «Профессия», 2018. С. 10–12. EDN: PWZISQ
2. Wong P.C., Crain E.J., Xin B., et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies // *J Thromb Haemost.* 2008. Vol. 6, N 5. P. 820–829. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02939.x
3. Романов Б.К., Дибирова Г.О., Дмитриева Н.Б., и др. Побочные действия лекарственных средств, рекомендуемых для лечения пагубного употребления алкоголя // *Российский медицинский журнал.* 2023. Т. 29, № 1. С. 59–65. EDN: ARPWOA doi: 10.17816/medjrf109084
4. Казаков А.С., Дармостукова М.А., Букатина Т.М., и др. Сравнительный анализ международных баз данных о нежелательных реакциях лекарственных средств // *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020. Т. 8, № 3. С. 134–140. EDN: UIRDQR doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140
5. Wakao R., Taavola H., Sandberg L., et al. Data-driven identification of adverse event reporting patterns for Japan in VigiBase, the WHO Global Database of Individual Case Safety Reports // *Drug Saf.* 2019. Vol. 42, N 12. P. 1487–1498. doi: 10.1007/s40264-019-00861-y
6. Watson S., Chandler R.E., Taavola H., et al. Safety concerns reported by patients identified in a collaborative signal detection workshop using VigiBase: results and reflections from IAREB and Uppsala Monitoring Centre // *Drug Saf.* 2018. Vol. 41, N 2. P. 203–212. doi: 10.1007/s40264-017-0594-2
7. Fernandez S., Lenoir C., Samer C.F., Rollason V. Drug-drug interactions leading to adverse drug reactions with Rivaroxaban: a systematic review of the literature and analysis of VigiBase // *J Pers Med.* 2021. Vol. 11, N 4. P. 250. doi: 10.3390/jpm11040250
8. Mueck W., Kubitz D., Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects // *Br J Clin Pharmacol.* 2013. Vol. 76, N 3. P. 455–466. doi: 10.1111/bcp.12075
9. Kubitz D., Becka M., Roth A., Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects // *J Int Med Res.* 2012. Vol. 40, N 5. P. 1688–1707. doi: 10.1177/030006051204000508
10. Bansilal S., Bloomgarden Z., Halperin J.L., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF trial) // *Am Heart J.* 2015. Vol. 170, N 4. P. 675–682. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
11. Van Thiel D., Kalodiki E., Wahi R., et al. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery // *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009. Vol. 15, N 4. P. 389–394. doi: 10.1177/1076029609340163
12. Cohen A.T., Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019. Vol. 30, N 3. P. 85–95. doi: 10.1097/MBC.0000000000000800
13. Spyropoulos A.C., Raskob G.E., Cohen A.T., et al. Association of bleeding severity with mortality in extended thromboprophylaxis of medically ill patients in the MAGELLAN and MARINER trials // *Circulation.* 2022. Vol. 145, N 19. P. 1471–1479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057847
14. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Андрияшкин А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений в российских стационарах (предварительные результаты проекта «Территория Безопасности») // *Флебология.* 2010. Т. 4, № 3. С. 3–8. EDN: NDYPTP
15. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141, N 4. P. 1129. Corrected and republished from: *Chest.* 2012. Vol. 142, N 6. P. 1698. doi: 10.1378/chest.1412S3
16. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular disease // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 377, N 14. P. 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

REFERENCES

1. Sychev DA. What is polypragmasy? In: Otelyonov VA, Kirilochev OO, Andreev DA, et al. *Polypragmasy in clinical practice: problems and solutions. 2nd edition.* Saint Petersburg: COP "Professiya"; 2018. P. 10–12. EDN: PWZISQ
2. Wong PC, Crain EJ, Xin B, et al. Apixaban, an oral, direct and highly selective factor Xa inhibitor: in vitro, antithrombotic and antihemostatic studies. *J Thromb Haemost.* 2008;6(5):820–829. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02939.x
3. Romanov BK, Dibirova GO, Dmitrieva NB, et al. Side effects of drugs recommended for the treatment of harmful alcohol use. *Russian Medicine.* 2023;29(1):59–65. EDN: ARPWOA doi: 10.17816/medjrf109084
4. Kazakov AS, Darmostukova MA, Bukatina TM. Comparative analysis of international databases of adverse drug reactions. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2020;8(3):134–140. EDN: UIRDQR doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-3-134-140
5. Wakao R, Taavola H, Sandberg L, et al. Data-driven identification of adverse event reporting patterns for Japan in VigiBase, the WHO Global Database of Individual Case Safety Reports. *Drug Saf.* 2019;42(12):1487–1498. doi: 10.1007/s40264-019-00861-y
6. Watson S, Chandler RE, Taavola H, et al. Safety concerns reported by patients identified in a collaborative signal detection workshop using VigiBase: results and reflections from IAREB and Uppsala Monitoring Centre. *Drug Saf.* 2018;41(2):203–212. doi: 10.1007/s40264-017-0594-2
7. Fernandez S, Lenoir C, Samer CF, Rollason V. Drug-drug interactions leading to adverse drug reactions with Rivaroxaban: a systematic review of the literature and analysis of VigiBase. *J Pers Med.* 2021;11(4):250. doi: 10.3390/jpm11040250
8. Mueck W, Kubitz D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(3):455–466. doi: 10.1111/bcp.12075

9. Kubitzka D, Becka M, Roth A, Mueck W. Absence of clinically relevant interactions between rivaroxaban — an oral, direct Factor Xa inhibitor — and digoxin or atorvastatin in healthy subjects. *J Int Med Res.* 2012;40(5):1688–1707. doi: 10.1177/030006051204000508
10. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF trial). *Am Heart J.* 2015;170(4):675–682.e8. doi: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
11. Van Thiel D, Kalodiki E, Wahi R, et al. Interpretation of benefit-risk of enoxaparin as comparator in the RECORD program: rivaroxaban oral tablets (10 milligrams) for use in prophylaxis in deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients undergoing hip or knee replacement surgery. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009;15(4):389–394. doi: 10.1177/1076029609340163
12. Cohen AT, Bauersachs R. Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2019;30(3):85–95. doi: 10.1097/MBC.0000000000000800
13. Spyropoulos AC, Raskob GE, Cohen AT, et al. Association of bleeding severity with mortality in extended thromboprophylaxis of medically ill patients in the MAGELLAN and MARINER trials. *Circulation.* 2022;145(19):1471–1479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057847
14. Savel'ev VS, Kirienko AI, Zolotukhin IA, Andriiashkin AV. Prevention of postoperative venous thromboembolism in the Russian federation's hospitals (preliminary results of the Safety Zone project). *Journal of Venous Disorders.* 2010;4(3):3–8. EDN: NDYPTP
15. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(4):1129. Corrected and republished from: *Chest.* 2012;142(6):1698. doi: 10.1378/chest.1412S3
16. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;377(14):1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

ОБ АВТОРАХ

* **Кондрахин Андрей Петрович**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: 0000-0002-3439-8059;
eLibrary SPIN: 1402-2947;
e-mail: 79104851199@yandex.ru

Шнайдер Ксения Олеговна;
ORCID: 0000-0002-0630-4238;
eLibrary SPIN: 9979-2700;
e-mail: ks.shnaider@mail.ru

Максимов Максим Леонидович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8979-8084;
eLibrary SPIN: 6261-3982;
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Черняева Марина Сергеевна;
ORCID: 0000-0003-3091-7904;
eLibrary SPIN: 2244-0320;
e-mail: doctor@cherniaeva.ru

AUTHORS' INFO

* **Andrei P. Kondrakhin**, MD, Cand. Sci. (Medicine);
address: 1 Ostrovitjanova street, 117513 Moscow, Russia;
ORCID: 0000-0002-3439-8059;
eLibrary SPIN: 1402-2947;
e-mail: 79104851199@yandex.ru

Ksenia O. Shnaider, MD;
ORCID: 0000-0002-0630-4238;
eLibrary SPIN: 9979-2700;
e-mail: ks.shnaider@mail.ru

Maksim L. Maksimov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-8979-8084;
eLibrary SPIN: 6261-3982;
e-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Marina S. Cherniaeva, MD;
ORCID: 0000-0003-3091-7904;
eLibrary SPIN: 2244-0320;
e-mail: doctor@cherniaeva.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author