

УДК 616-092.9

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.3.4 EDN: CJDBBT

АНАЛИЗ БАЗЫ ДАННЫХ VIGIBASE ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОАК У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**© Кондрахин А.П.¹, Силина Е.Г.², Черняева М.С.³, Максимов М.Л.^{4, 5, 6}, Сычев И.В.⁶**¹Департамент здравоохранения города Москвы по клинической фармакологии Юго-Восточного административного округа, Россия, 109117, Москва, Волгоградский пр-т, 113, корп. 5²Российский университет медицины, Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4³Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Россия, 121359, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А⁴КГМА - филиал Российской медицинской академии непрерывного постдипломного образования, Россия, 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 36⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр-е 6⁶Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования, Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, стр-е 1**Резюме**

Цель. Целью данного исследования явился анализ базы данных VigiBase, в которой отражены клинические данные пациентов, принимавших прямые оральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан, эндоксабан и дабигатран).

Методика. Для исследования отобрана база данных из сервиса VigiBase. Собрали базу данных по применению апиксабана, ривароксабана, эндоксабана и дабигатрана. Алгоритм поиска клинических случаев был следующий: данные о пациентах экспорттировались в таблицу EXEL, в программе выставляли ограничение по возрасту – более 65 лет. После этого базу отсортировывали по наличию хронической болезни почек. критерием хронической болезни почек была информация, занесенная в таблицу, которая находилась по ключевым словам «Renal disorder», «Renal function test abnormal», «End stage renal disease». По итогу было отобрано пациентов: 3289 (апиксабан), 2392 (rivaroxaban), 1034 (эндоксабан), 3268 (дабигатран). В данных группах оценивали фатальные и нефатальные ПОАК – зависимые осложнения, а также лекарственные взаимодействия.

Результаты. В ходе анализа были выявлены факторы, учет которых потенциально может увеличить свободу от геморрагических осложнений в когорте пациентов гериатрического профиля с хронической болезнью почек. В исследуемой когорте чаще всего нефатальные геморрагические осложнения встречались при приеме дабигатрана – 18,4%, что статистически значимо отличало данную группу от пациентов, принимающих «ксабаны». Среди «ксабанов» апиксабан обладал наименьшей распространенностью как фатальных, так и нефатальных геморрагических осложнений. Были выявлены лекарственные взаимодействия, повышающие риск геморрагических осложнений - дабигатран+аторвастатин и фуросемид + апиксабан. VigiBase – база данных, содержащая большое количество данных о лекарственном взаимодействии, нежелательных эффектов приема лекарственных средств, летальности.

Заключение. Данная база вызывает большой интерес с точки зрения проведения аналитических исследований, так как позволяет находить статистические взаимосвязи на больших выборках, имеет высокий потенциал к отбору рандомизированных и сопоставимых групп.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, безопасность терапии, антикоагулянтная терапия

ANALYSIS OF THE VIGIBASE DATABASE FOR EFFECTIVE SAFETY MONITORING OF POAC USE IN ELDERLY AND SENIORS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**Kondrakhin A.P.¹, Silina E.G.², Chernyaeva M.S.³, Maksimov M.L.^{4,5,6}, Sychev I.V.⁵**¹Moscow City Department of Health for Clinical Pharmacology of the South-Eastern, 113, Building 5, Volgogradsky Ave., 109117, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, 4, Dolgorukovskaya St., 127006, Moscow, Russia

³Central State Medical Academy of the Office of the President of the Russian Federation, 19, building 1A, Marshala Timoshenko St., 121359, Moscow, Russia

⁴KSMMA is a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, 36, Butlerova Str., Kazan, 420012, Republic of Tatarstan, Russia

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., 117513, Moscow, Russia

⁶The Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education, 2/1, page 1, Barrikadnaya St., 125993, Moscow, Russia

Abstract

Objective. The objective of this study was to analyze the VigiBase database, which reflects clinical data of patients taking direct oral anticoagulants (apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and dabigatran).

Methodology. A database from the VigiBase service was selected for the study. A database on the use of apixaban, rivaroxaban, edoxaban, and dabigatran was collected. The algorithm for searching clinical cases was as follows: patient data were exported to an EXEL table, and an age limit of over 65 years was set in the program. After that, the database was sorted by the presence of chronic kidney disease. The criterion for CKD was information entered into the table, which was found by the keywords "Renal disorder", "Renal function test abnormal", "End stage renal disease". As a result, the following patients were selected: 3289 (apixaban), 2392 (rivaroxaban), 1034 (edoxaban), 3268 (dabigatran). Fatal and non-fatal DOAC-dependent complications, as well as drug interactions, were assessed in these groups.

Results. The analysis identified factors that, if taken into account, could potentially increase freedom from hemorrhagic complications in a cohort of geriatric patients with chronic kidney disease. In the studied cohort, non-fatal hemorrhagic complications were most often encountered when taking dabigatran - 18.4%, which statistically significantly distinguished this group from patients taking "xabans". Among "xabans", apixaban had the lowest prevalence of both fatal and non-fatal hemorrhagic complications. Drug interactions that increase the risk of hemorrhagic complications were identified - dabigatran + atorvastatin and furosemide + apixaban. VigiBase is a database containing a large amount of data on drug interactions, adverse effects of medications, and mortality.

Conclusion. This database is of great interest from the point of view of conducting analytical studies, since it allows finding statistical relationships in large samples, has a high potential for selecting randomized and comparable groups.

Keywords: direct oral anticoagulants, safety of therapy, anticoagulant therapy

Введение

Применение антикоагулянтов является важным в когорте гериатрических больных в связи с высоким риском тромботических осложнений. В одном крупном исследовании средний возраст данных пациентов составляет более 75 лет, среднее число сопутствующих кардиоваскулярных заболеваний – 4, при этом, у каждого 5 пациента имеется сахарный диабет и у каждого второго – хроническая болезнь почек. По итогу, среднестатистический гериатрический пациент с фибрилляцией предсердий имеет 4,6 баллов по шкале CHA₂DS₂VASc. Таким образом, большинству пациентов необходима антикоагулянтная терапия [1].

Вместе с этим, любая антикоагуляция ассоциируется с риском у пациентов пожилого и старческого возраста, состояние которых утяжеляется хронической почечной недостаточностью и полипрагмазией. Прием прямых оральных антикоагулянтов является предпочтительным в связи с отсутствием необходимости в постоянном контроле, высоким временем нахождения в терапевтическом диапазоне. Однако, эти препараты приходится особым образом титровать для минимизации риска геморрагических осложнений [2].

В связи с этим, актуальны исследования по увеличению безопасности приема прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Цель исследования – поиск факторов, статистически значимо влияющих на безопасность приема прямых оральных антикоагулянтов.

Методика

Для исследования отобрана база данных из сервиса VigiBase поиск осуществлялся отдельно по препаратам апиксабан, ривароксабан, эндоксабан и дабигатран. Оценивали показание к приему препарата, средний возраст, пол, количество летальных исходов, нефатальные геморрагические осложнения. В исследование были отобраны пациенты возрастом старше 65 лет, важным критерием была сниженная почечная функция, поэтому в исследование вошли пациенты, у которых данный диагноз был найден в персональных данных, по ключевым словам, «Renal disorder», «Renal function test abnormal», «End stage renal disease». Данные ключевые слова соответствовали общепризнанному критерию хронической болезни почек, а именно, стойкому снижению скорости клубочковой фильтрации в течение 3 и более месяцев ниже 60. В отдельных случаях диагноз был верифицирован гистологическим исследованием.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента.

Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции rxy Пирсона. Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Полученное значение tr сравнивалось с критическим значением tkrit при определенном уровне значимости и числе степеней свободы n-2. Если tr превышал tkrit, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции rxy интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 117030 пациентов, найденных по ключевому слову «Apixaban (Active ingredient)», при этом, пациентов с возрастом от 65 до 74 лет было 15482, пациентов в возрасте ≥ 75 лет было 35766. Всего пациентов было 51248. Из 51248 пациентов пожилого возраста, которые принимали апиксабан, было найдено 3289 клинических случаев изолированной сниженной почечной функции в анамнезе. при этом, пациенты с дополнительными фоновыми заболеваниями исключались из исследования с целью «чистоты эксперимента». Средний возраст составил $76,3 \pm 4,3$ лет, мужчин – 49%, женщин – 51%.

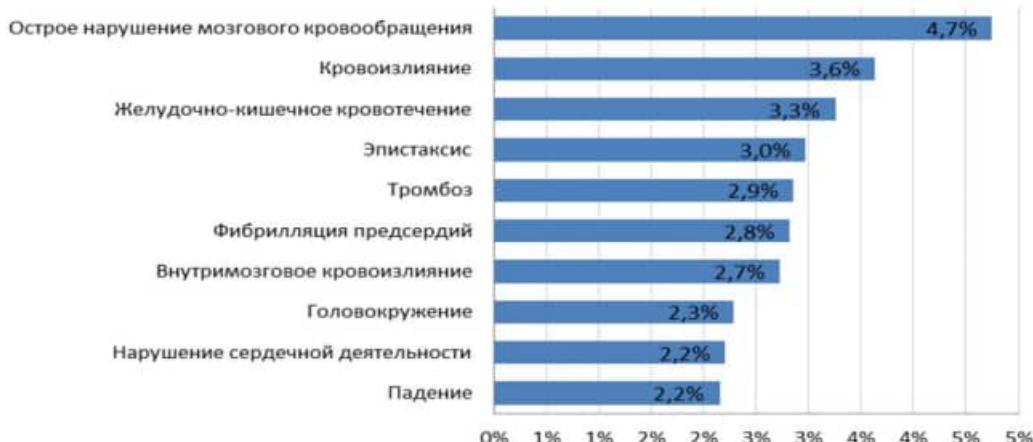


Рис. 1. Поиск пациентов в возрасте старше 65 лет со сниженной функцией почек, принимавших апиксабан

Нефатальные осложнения (рис. 1) были распространены у 8% пациентов. Среди нежелательных реакций были отмечены следующие: на первом месте были нарушения со стороны центральной нервной системы. В их структуре преобладал геморрагический инсульт, связанный с нарушением режима дозирования препарата. На втором месте среди нежелательных явлений была тошнота (на диаграмме – реакции в месте введения), на третьем – кожные гематомы, травматические кровотечения, вызванные воздействием препарата на коагуляционное звено гемостаза. Желудочно-кишечные нарушения встречались довольно редко и проявлялись в виде желудочно – кишечных кровотечений, положительном анализе на скрытую кровь, обострения язвенной болезни желудка. Летальность в данной группе составила 3,4%. В целом, встречаемость геморрагических осложнений была выше у пациентов с ХБП, чем у других пациентов без ХБП (22% против 17%, $p=0,0034$).

По запросу «Rivaroxaban (Active ingredient)» было найдено 158306 клинических случаев. Из них 82183 пациентов было в возрасте старше 65 лет. Среди пациентов старше 65 лет было 2392 пациента с хронической болезнью почек. средний возраст в данной группе составил $78,4\pm6,3$ лет (женщин – 51%, мужчин – 49%). Нежелательные реакции были распространены у 16,45% исследуемых. На первом месте среди них были желудочно – кишечные кровотечения, на втором – носовые кровотечения, на третьем – кожные кровоизлияния. Более подробно структура нежелательных реакций представлена на рис. 2. Летальность в данной группе составила 5,5%.

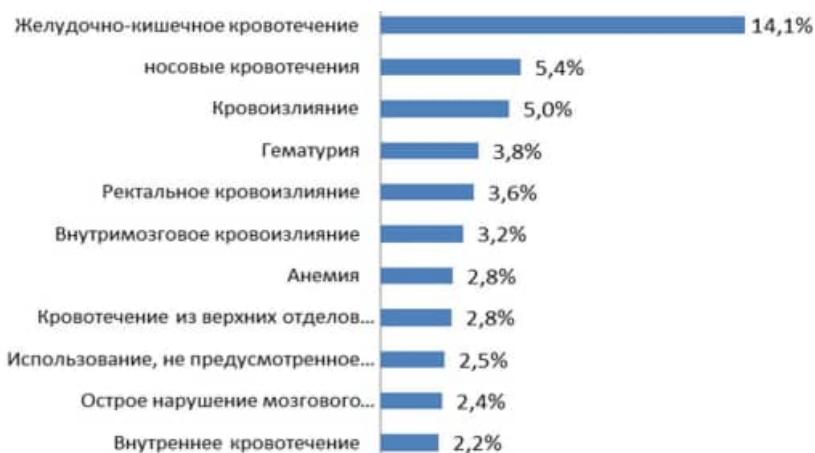


Рис. 2. Структура нефатальных осложнений

По запросу «Edoxaban (Active ingredient)» было найдено 12 781 клинических случаев. Из них 8176 были старше 65 лет. По запросу «Renal disorder», «Renal function test abnormal», «End stage renal disease» из этого количества пациентов было найдено всего 1034 пациента с хронической болезнью почек. В данной группе было 45,6% женщин и 44,4% мужчин, средний возраст составил $74,8\pm8,1$ лет Нефатальные осложнения встречались примерно у 14,4%. На первых позициях среди них были носовые кровотечения, анемический синдром, желудочно – кишечные кровотечения (рис. 3). Летальность в данной группе пациентов была на уровне 5,9%.

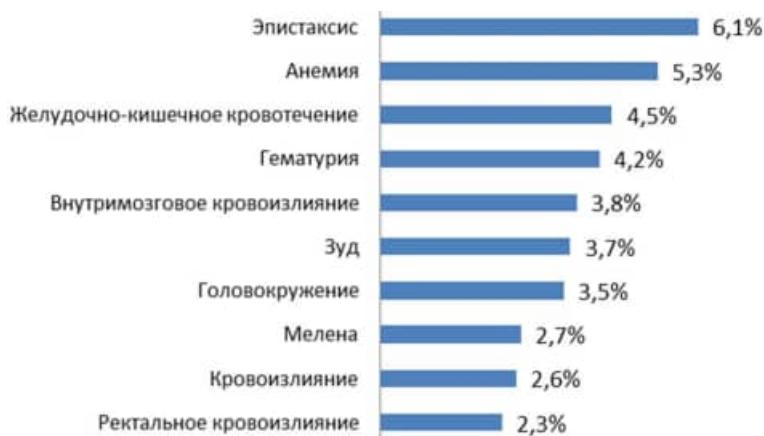


Рис. 3. Структура нефатальных осложнений

По запросу «Dabigatran (Active ingredient)» было найдено 77296 клинических случаев, однако, из них критериям «возраст старше 65 лет+ХБП, найденная, по ключевым словам,» было отобрано всего 3268 пациентов. В данной группе средний возраст составил $72 \pm 5,4$ года, было 44,6% женщин и 45,4% мужчин. Нефатальные осложнения встречались у 18,4% пациентов при этом, встречаемость желудочно – кишечных кровотечений была значительно больше, чем встречаемость других геморрагических событий

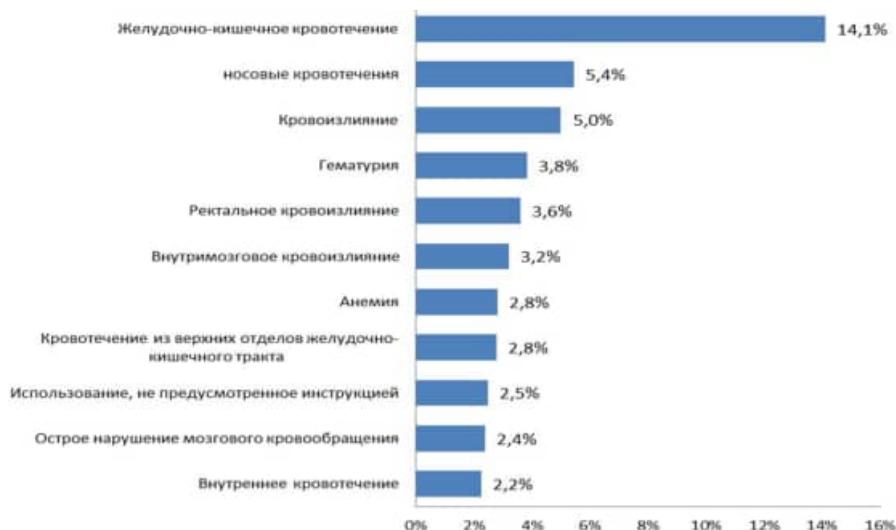


Рис. 4. Поиск пациентов в возрасте старше 65 лет со сниженной функцией почек, принимавших дабигатран – структура нефатальных осложнений

Ниже приведена сравнительная характеристика групп (табл. 1). Сравниваемые группы были сопоставимы по среднему возрасту, соотношению полов. Летальность была выше в группе «Дабигатран», который принимался у 3268 пациентов с ХБП. К сожалению, интерфейс базы данных не предусматривал сбор подробных данных о характере ХБП, скорости клубочковой фильтрации, поэтому мы не могли найти взаимосвязь между встречаемостью кровотечений и выраженностю снижения почечной функции.

Табл. 1. Сравнительная характеристика результатов приема различных ПОАК

Показатели	Апиксабан	Ривароксабан	Эндоксабан	Дабигатран
Количество пациентов	3289	2392	1034	3268
Средний возраст	$76,3 \pm 4,3$	$78,4 \pm 6,3$	$74,8 \pm 8,1$	$72 \pm 5,4$
M(%) / Ж(%)	49/51	49/51	44,4/45,6	45,4/44,6

Нефатальные осложнения, %	8,345	16,45	14,4	18,4
Летальность, %	3,4	5,5	5,9	7,7

Тем не менее, в нашем исследовании дабигатран все же назначался пациентам с ХБП, если не учитывать особенности данного заболевания в группе «дабигатран» и других группах, то можно заключить, что назначение в группе дабигатрана количество геморрагических осложнений было больше ($p<0,05$ при сравнении со всеми исследуемыми «ксабанами»). Это вполне соотносится с данными мировой литературы, в которых продемонстрировано, что прием дабигатрана больше всех из ПОАК увеличивает риск «больших» гастроинтестинальных кровотечений [3, 4].

Конкретно для исследуемой группы (пациенты с ХБП) высокая распространенность геморрагических осложнений вполне могла быть связана с особенностью элиминации дабигатрана (примерно 80% выводится через почки), а в условиях сниженного почечного клиренса антикоагулянтный эффект дабигатрана повышается более выраженно, чем у исследуемых «ксабанов».

При сравнении частоты встречаемости геморрагических осложнений, встречавшихся при приеме ксабанов, выяснилось, что при приеме ривароксабана и эндоксабана, с помощью апостериорного критерия Шеффе, различия были статистически не значимы ($p=0,167$). Показатель после приема препарата апиксабана статистически значимо отличался от показателей первой и второй группы ($p=0,021$ и $p=0,037$, соответственно) и был ниже.

Относительный показатель летальности также был выше в группе дабигатрана, самый низкий был в группе ривароксабана, однако, статистически значимых различий между дабигатраном и ривароксабаном, дабигатраном и эндоксабаном не было [5-7]. Среди «ксабанов» наименьшая летальность была у апиксабана, что отличало данную группу при проведении апостериорного анализа Шеффе (вероятность того, что различия в группах случайны, была менее 0,007). В отношении приема апиксабана низкий уровень летальности подтвержден в других источниках [8-10].

Лекарственные взаимодействия, структура совместного приема ПОАК с другими ЛС. Ниже представлены препараты, распределенные по частоте применения совместно с каждым из ПОАК. Было выбрано по 10 самых популярных групп препаратов (рис. 5).

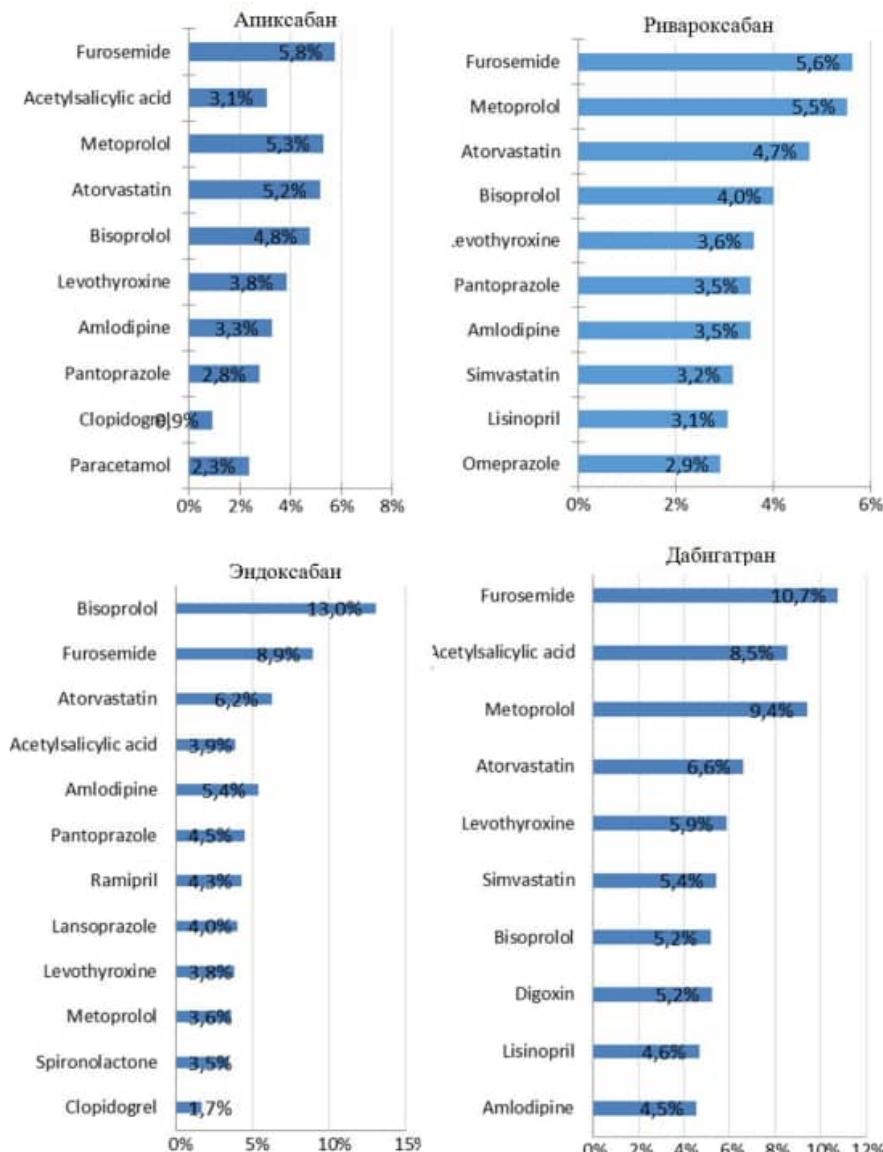


Рис. 5. Прием иных лекарств совместно с ПОАК

Из схемы видно, что в исследуемых группах, в целом, принимались одни и те же препараты, поэтому группы были вполне сопоставимы по распространенности приема фуросемида, метопролола тартрата, аторвастатина. Вместе с этим, прием комбинации «дабигатран+аторвастатин» ассоциировался с большей частотой геморрагических осложнений, чем прием комбинации ««ксабан»+ аторвастатин» ($p=0,023$).

Прием фуросемида и апиксабана также увеличивал встречаемость кровотечений в сравнении с приемом данного петлевого диуретика совместно с ривароксабаном или эндохабаном ($p=0,05$).

Выводы

- Использование базы данных VigiBase позволило собрать сопоставимые по половому составу и возрасту группы пациентов, принимающих ПОАК. При этом удалось подобрать пациентов по критериям – возраст старше 65 лет и наличие ХБП.
- Среди отобранных в группы пациентов наиболее безопасным был апиксабан, что, вероятно, связано с его фармакокинетикой – выведение апиксабана мало зависит от почек.
- Прием комбинаций дабигатран+аторвастатин и фуросемид + апиксабан ассоциируется с повышенным риском кровотечений. Данный факт следует учитывать при назначении фармакотерапии в клинической практике.

4. Назначение дабигатрана пациентам с ХБП повышает риск фатальных и нефатальных осложнений при сравнении с «ксабанами», среди которых у апиксабана наиболее благоприятный профиль безопасности.

Литература (references)

1. Клиническая фармакология и рациональная фармакотерапия для практикующих врачей: учебник // М.Л. Максимов, Р.А. Бонцевич, И.С. Бурашникова и др. под ред. проф. М.Л. Максимова. – Казань: ИД «МедДоК», 2021. – 948 с.
2. Ermakov D, Fomina E, Kartashova O. Specific features of rational pharmacotherapy in elderly patients // Eur J Hosp Pharm. – 2023. – V.30(6). – P. 322-327.
3. Adamiak-Giera U., Nowak A., Duchnik W. et al. Evaluation of the in vitro permeation parameters of topical ketoprofen and lidocaine hydrochloride from transdermal Pentravan® products through human skin // Front Pharmacol. – 2023. – V.31(14). – P. 1157977.
4. Alexander K.P., Brouwer M.A., Mulder H. et al. Outcomes of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and multi-morbidity: Insights from the ARISTOTLE trial // Am Heart J. – 2019. – V.208. – P. 123-131.
5. Rosemann A., Senn O., Neuner-Jehle S. et. al. New/direct oral anticoagulants (DOAK) // Praxis (Bern 1994). – 2023. – V.112(13). – P. 616-627.
6. Van der Linden L, Vanassche T, Van Cutsem E, Van Aelst L, Verhamme P. Pharmacokinetic drug-drug interactions with direct anticoagulants in the management of cancer-associated thrombosis // Br J Clin Pharmacol. – 2023. – V.89(8). – P. 2369-2376.
7. Hill N.R., Sandler B., Bergrath E. et al. A systematic review of network meta-analyses and real-world evidence comparing apixaban and rivaroxaban in nonvalvular atrial fibrillation // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2020. – V.26. – P. 1-10.
8. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? // Thromb. Haemost. – 2007. – V.5(1). – P. 60-64.
9. Walenga J.M., Adiguzel C., Adigüzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants // Int.J. Clin. Pr. – 2010. – V.64. – P. 956-967.
10. Zhou S.F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition // Xenobiotica. – 2008. – V.38(7-8). – P. 802-832.

Информация об авторах

Кондрахин Андрей Петрович – кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист департамента здравоохранения города Москвы по клинической фармакологии Юго-Восточного административного округа г. Москвы; старший преподаватель кафедры фармакологии Института фармации и медицинской химии. E-mail: 79104851199@yandex.ru

Силина Елена Геннадьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. E-mail: elena.siline@gmail.com

Черняева Марина Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации; главный внештатный гериатр г. Москвы по ЮВАО; заведующая гериатрическим отделением. E-mail: doctor@cherniaeva.ru

Максимов Максим Леонидович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой фармации, общей фармакологии и фармацевтического консультирования ФГБОУ ДПО РМАНПО, декан факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры фармакологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет). E-mail: maksim_maksimov@mail.ru

Сычев Иван Витальевич – младший научный сотрудник научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. E-mail: sychev_iv@bk.ru

Поступила 01.08.2025

Принята к печати 25.09.2025