

Палієнко І.А. , Карпенко О.В. 

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Застосування прямих оральних антикоагулянтів при захворюваннях нирок

For citation: *Kidneys*. 2025;14(1):77-90. doi: 10.22141/2307-1257.14.1.2025.507

Резюме. В огляді літератури аналізуються сучасні дані щодо фармакокінетики, фармакодинаміки прямих оральних антикоагулянтів, їх застосування при нефротичному синдромі, на різних стадіях хронічної хвороби нирок, обтяженої фібриляцією передсердь, венозними тромбозами, при коморбідній онкологічній патології.

Ключові слова: прямі оральні антикоагулянти; апіксабан; дабігатран; едоксабан; нефротичний синдром; ривароксабан; тромбоемболії; тромбози; хронічна хвороба нирок

Ниркова патологія здатна викликати дисфункцію судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу, що може обтяжувати перебіг нефропатій та супутньої патології, підвищуючи наявні ризики тромботичних та геморагічних ускладнень [1, 2].

Фактори ризику венозної тромбоемболії (ВТЕ), включаючи тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА), при різних захворюваннях нирок наведені в табл. 1.

Для первинної, вторинної профілактики та лікування тромбоемболічних подій широко використовуються антикоагулянти. Останніми десятиліттями пероральна антикоагулянтна терапія вийшла за межі антагоністів вітаміну К (АВК) і включає оральні прямі інгібітори тромбіну (дабігатран) та інгібітори фактора Ха (апіксабан, едоксабан і ривароксабан).

Протягом перших кількох років для опису цього нового класу оральних антикоагулянтів використовували різні терміни. Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу (ISTH) разом із кількома іншими міжнародними товариствами рекомендує використовувати термін «прямий оральний антикоагулянт» (ПОАК), оскільки він вказує на їхню фармакологічну специфічність і менш імовірний для неправильного тлумачення [5].

Значною мірою баланс між ефективністю та безпекою ПОАК у пацієнтів із захворюваннями нирок залишається дискусійним. У цьому огляді літератури розглядаються сучасні дані щодо ефективності та безпеки ПОАК у хворих з патологією нирок та низкою

коморбідних патологій, які можуть потребувати антикоагулянтної терапії.

На основі аналізу низки літературних джерел у табл. 2 узагальнені та наведені фармакологічні властивості ПОАК [6–12], їх вплив на коагулологічні показники [13–18]. Привертає увагу значний відсоток ниркової елімінації цих препаратів з найбільшими значеннями у дабігатрану, найменшими — у апіксабану, а отже, погіршення функцій нирок, що може істотно змінювати фармакокінетику та фармакодинаміку ПОАК.

Хоча ці препарати можуть впливати на результати коагулологічних тестів, рутинний моніторинг антикоагулянтних ефектів ПОАК або концентрації в плазмі не рекомендується, оскільки не встановлено валідованих терапевтичних діапазонів. Однак це може бути корисним у надзвичайних ситуаціях, таких як кровотечі або тромботичні події, невідкладна операція, фармакокінетичні взаємодії тощо [19].

Показаннями до призначення ПОАК є профілактика та лікування низки артеріальних та венозних тромбозів [8] (табл. 3).

Управління з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) схвалили дещо відмінні дозування ПОАК залежно від ниркової функції [12] (табл. 4).

Плейотропні ефекти ПОАК

Оцінюючи ефективність ПОАК, слід зазначити їх нецільові ефекти. Вони виявляють плейотропну дію

на ендотеліальні клітини — антиоксидантну, протизапальну, атеропротекторну та антифіброзну [20]. Протизапальні ефекти реалізуються через вплив на експресію цитокінів, рівень металопротеїназ, на ангіогенез, проликовність ендотелію [21–24].

Розвиток антикоагулянтної нефропатії при лікуванні ПОАК

При застосуванні ПОАК слід зважати на можливість розвитку антикоагулянтної нефропатії. Антикоагулянтна нефропатія характеризується гострим ураженням нирок, яке визначається як підвищення базового рівня креатиніну в сироватці крові $\geq 0,3$ мг/добу без будь-якої альтернативної етіології на тлі міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) більше ніж 3,0 в осіб, що лікуються варфарином.

Низка публікацій свідчить про можливість її виникнення в осіб, що застосовують ПОАК. Вона зазвичай виникає в перші два місяці після початку антикоагулянтної терапії. Ретроспективні дослідження оцінюють її поширеність у діапазоні від 16 до 37 % пацієнтів, які приймають антикоагулянтну терапію варфарином. Частота виникнення при застосуванні ПОАК залишається невідомою [25–27].

До факторів ризику антикоагулянтної нефропатії при застосуванні варфарину відносять ХХН, гіпертензію, цукровий діабет, вік старше 65 років та МНВ більше 3 [25]. До факторів ризику антикоагулянтної нефропатії при застосуванні ПОАК відносять масу тіла ≥ 80 кг і використання дабігатрану [28].

Відзначається нижчий ризик розвитку антикоагулянтної нефропатії при застосуванні ПОАК, ніж варфарину [28]. Серед ПОАК найвищий ризик її виникнення пов'язують із застосуванням дабігатрану [28, 29]. Антикоагулянтна нефропатія частіше виникає у пацієнтів із порушенням функції нирок [29].

Очевидно, в основі цієї патології лежить надмірна антикоагуляція, яка викликає профузний клубочковий крововилив, що проявляється на біопсії нирки у вигляді численних ниркових каналців, наповнених еритроцитами та зліпками еритроцитів [29–31].

Клінічні симптоми, пов'язані з антикоагулянтною нефропатією, здебільшого представлені гематурією, гострим зниженням функції нирок (100 %) та порушенням функції згортання крові (75 %) [32]. Упродовж року після виникнення антикоагулянтної нефропатії близько у 60 % хворих функція нирок не відновлюється [32, 33].

Гематурія при лікуванні ПОАК

Під час терапії оральними антикоагулянтами одним із частих місць кровотечі є сечостатеви́й тракт. Макроскопічна гематурія зустрічається у 2–24 % цих пацієнтів. ПОАК у більшості випадків не індукують *de novo* гематурії, але вони можуть негативно впливати на інтенсивність і тривалість гематурії іншої етіології: при злоякісних новоутвореннях, захворюваннях простати, інфекціях, сечокам'яній хворобі та вроджених аномаліях. Це зумовлює важливість повної урологіч-

ної оцінки гематурії, включаючи візуалізаційні методи та цистоскопію [34]. Серед ПОАК дабігатран найчастіше спричиняє велику гематурію порівняно з варфарином [35].

Таблиця 1. Фактори ризику розвитку венозної тромбоемболії при захворюваннях нирок [3, 4]

Нефротичний синдром і венозна тромбоемболія
Мембранозна нефропатія
Фокальний сегментарний клубочковий склероз
Вовчаковий нефрит
Низький рівень альбуміну (< 25 г/л)
Наявність антифосфоліпідних антитіл
Час від встановлення діагнозу (< 6–12 місяців)
Недавня абдомінальна або ортопедична операція
Генетична схильність до тромбоемболії
Попередні тромбоемболічні події
Гостре пошкодження нирок
Сепсис
Серцева недостатність із III або IV класом Нью-Йоркської кардіологічної асоціації
Злоякісні утворення
Тривала іммобілізація
Внутрішньовенне застосування глюкокортикоїдів
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²
Вік старше 60 років
Вагітність
Жіноча стать
Хронічна хвороба нирок та венозна тромбоемболія
Іммобілізація
Хірургічні втручання
Наявність протромбіну G20210A
Злоякісні утворення
Наявність фактора V Лейдена
Низька ШКФ
Термінальна стадія ниркової недостатності та венозна тромбоемболія
Частіше хворі, що отримують гемодіаліз, ніж перитонеальний діаліз
Токсична нефропатія як причина термінальної стадії ниркової недостатності
Фібриляція передсердь
Жіноча стать
Трансплантація нирки та венозна тромбоемболія
Реципієнт жіночої статі
ШКФ менше ніж 30 мл/хв/1,73 м ²
Права нирка
Група автосомно-домінантного полікістозу нирок

Таблиця 2. Фармакологія прямих оральних антикоагулянтів

	Дабігатран	Апіксабан	Ривароксабан	Едоксабан
1	2	3	4	5
Механізм дії	Прямий інгібітор тромбіну	Вільний та згусток-залежний інгібітор фактора Ха	Вільний та згусток-залежний інгібітор фактора Ха	Вільний інгібітор фактора Ха
Дозування у хворих зі збереженою функцією нирок	110 чи 150 мг 2 рази на добу	2,5 чи 5 мг 2 рази на добу	15 чи 20 мг один раз на добу	30 чи 60 мг один раз на добу
Рекомендується приймати під час їди	Ні	Ні	Так	Ні
Гастроінтестинальна непереносимість	Диспепсія у 5–10 % хворих	Немає проблем	Немає проблем	Немає проблем
Проліки	Так	Ні	Ні	Ні
Пероральна біодоступність, %	3–7	34–88	80–100 (з їжею), їжа підвищує на 39 %, 66 (натще)	50–62, їжа підвищує на 6–22 %
Абсорбція	Нижня частина шлунка, дванадцятипала кишка	Шлунок, проксимальні відділи тонкого кишечника	Шлунок, проксимальні відділи тонкого кишечника	Проксимальні відділи тонкого кишечника
Зв'язування з протеїнами плазми, %	26–28	87	> 90	55
Час пікової концентрації в крові, год	1–3	1–4	2–4	1–2
Період напівжиття, год	12–17	8–15	5–13 (залежить від віку)	10–14
Пік ефекту, год	1–3	1–2	2–4	1–2
Час, потрібний для закінчення 5 періодів напіврозпаду після останньої дози, діб	2,5–3,5	1,5–3	1–2	1,3–2
Елімінація нирками, %	80–85	25–27	35–66	35–50
Екстраренальний метаболізм	Печінкове глюкуронування до 20 % з біліарною екскрецією	Оксидативний метаболізм, цитохром СYP3A4, 30–35% О-деметилація цитохромами СYP3A4/5, 1/3 — біліарна екскреція	Цитохром СYP3A4, 66 % підлягає метаболічній деградації (30 % — цитохромами СYP3A4/5), 28 % — з калом	Карбоксилестераза, кон'югація, оксидація СYP3A4, гідроліз, 50 % — біліарна екскреція
Кліренс при діалізі	62–68	Незначний	Незначний	Незначний
Видалення при 4-годинному діалізі, %	50–60	7	< 1	9
Лікарські взаємодії	Цитохром СYP3A4-модифікатори	–	+	–
	P-глікопротеїн-модифікатори	+	+	+
Вплив на тромбіновий час	↑↑	Не впливає	Не впливає	Не впливає
Вплив на протромбіновий час, МНВ	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Вплив на АЧТЧ	↑↑	↑	↑	↑
Вплив на рівень D-димера	Не впливає	Не впливає	Не впливає	Не впливає

Закінчення табл. 2

1	2	3	4	5
Моніторинг	Калібрований аналіз анти-IIa	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами	Анти-Ха аналіз зі специфічними калібраторами
Антидоти у випадках великих кровотеч	Ідаруцизумаб, гемодіаліз	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності	Андексанет альфа, концентрат протромбінового комплексу, рекомбінантний фактор VIIa, свіжозаморожена плазма, фактор VIII — інгібітор обхідної активності

Застосування ПОАК при нефротичному синдромі

Використання ПОАК для профілактики та лікування тромбозів при нефротичному синдромі (НС) заслуговує на увагу. До 27 % дорослих і 3 % дітей з НС мають тромботичні ускладнення, більшість з яких відбувається протягом 90 днів після початку захворювання. Вони включають тромбоз глибоких вен, тромбоз ниркових вен, емболію легеневої артерії, артеріальну емболію нижніх кінцівок, церебральних та коронарних артерій [4, 36].

Онлайн-опитування British Haematology Society, UK Kidney Association, Renal Pharmacy Group серед лікарів показало, що вибір антикоагулянту при НС був переважно за варфарином або низькомолекулярним гепарином для пацієнтів з альбуміном < 20 г/л [38], які є запропонованими варіантами в рамках KDIGO [37]. Однак 25 % респондентів використовували б ПОАК у пацієнтів з альбуміном < 20 г/л, хоча в настановах

KDIGO 2021 року прямі оральні антикоагулянти не рекомендуються для профілактики та лікування тромбозів у хворих з НС, зокрема через гіпоальбумінемічний стан пацієнтів із НС та відсутність досліджень фармакокінетики цих препаратів, адже вони переважно зв’язуються з альбуміном [37].

Однак ПОАК можуть бути альтернативою варфарину та низькомолекулярному гепарину за виняткових обставин у разі неефективності або непереносимості цих агентів [37, 39].

Останніми роками з’явилась низка публікацій щодо застосування ПОАК у хворих з НС, які включають більше 10 випадків.

S. Kelddal та ін. [40] застосовували ПОАК у 21 хворого з НС та рівнем сироваткового альбуміну < 25 г/л. Дев’ятнадцяти пацієнтам призначили ПОАК як тромбопрофілактику, а двоє пацієнтів отримали ПОАК через попередні тромбоемболії. При цьому 8 хворих лікували апіксабаном у дозі 5 мг двічі на день, а 2 — у дозі

Таблиця 3. Показання до призначення ПОАК [8]

Показання	Препарати
Артеріальний тромбоз	
Зниження ризику інсульту та системної тромбоемболії у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Венозний тромбоз	
Профілактика тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії у хворих, які перенесли операцію з заміни тазостегнового суглоба	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан
Лікування тромбозу глибоких вен і легеневої тромбоемболії	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Зниження ризику повторного тромбозу глибоких вен та/або легеневої тромбоемболії у пацієнтів з ризиком рецидиву венозної тромбоемболії	Дабігатран Ривароксабан Апіксабан Едоксабан
Зниження ризику повторного тромбозу глибоких вен та/або легеневої тромбоемболії у пацієнтів з ризиком рецидиву венозної тромбоемболії, хворих на рак	Ривароксабан Апіксабан Едоксабан

2,5 мг двічі на день через низьку масу тіла та знижену функцію нирок, 12 хворих лікували ривароксабаном у дозі 20 мг 1 раз на добу. При середній тривалості лікування 72 дні не спостерігалось жодних тромботичних ускладнень, було 5 незначних епізодів кровотечі. Пацієнти, у яких спостерігалися епізоди кровотечі, були старшого віку, частіше жінки, отримували ПОАК протягом більш тривалого періоду (204 дні).

V. Meerhaeghe та співавт. [41] повідомили про 27 пацієнтів з НС, які отримували апіксабан у дозі по 5 мг двічі на день для профілактики тромбоемболій. Середня тривалість лікування антикоагулянтами становила 153 дні. За пацієнтами спостерігали в середньому протягом 14,7 місяця з моменту призначення апіксабану. В одного пацієнта через 2 місяці після початку лікування апіксабаном розвинулася тромбоемболія легеневої артерії. Жодних незначних чи великих кровотеч не було виявлено. Показано, що ліковані апіксабаном мали знижений ризик венозних і артеріальних тромбоемболій порівняно з пацієнтами, описаними раніше в літературі, без підвищеного ризику кровотечі.

A. Tjani та співавт. [42] порівняли частоту кровотеч та тромбоемболічних подій у 19 хворих з НС, які отримували варфарин, та 25 хворих, що отримували апіксабан чи ривароксабан. У одного пацієнта, який отримував апіксабан, розвинувся тромбоз глибоких вен після 146 днів лікування. У групі, яка приймала варфарин, була більша кількість великих кровотеч (21 %) порівняно з лікованими ПОАК (4 %, $P = 0,25$), що свідчить про безпечне та ефективне використання ПОАК у пацієнтів з НС.

S.M. Nissar та співавт. [43] використали ПОАК з метою профілактики тромбоемболій у 11 пацієнтів з НС

та тяжкою гіпоальбумінемією (рівень сироваткового альбуміну становив $1,66 \pm 0,37$ г/дл). У 10 хворих використовувався апіксабан, у 1 — ривароксабан упродовж не менше 2 місяців. З 11 пацієнтів один пацієнт потребував заміни антикоагулянтів з ПОАК на АВК. Не було виявлено епізодів тромбоемболій та кровотеч.

D.B. Mullen та співавт. [44] описали пацієнта з НС, якому був призначений ривароксабан у дозі 15 мг перорально двічі на добу протягом 21 дня, а потім ривароксабан перорально 20 мг на добу. Через 2 місяці у хворого виник великий тромб правої ниркової вени, який поширювався на нижню порожнисту вену. Було прийнято рішення перевести цього пацієнта з ривароксабану на варфарин. Тому автори пропонують обережно застосовувати ривароксабан у хворих з НС.

Усі автори погоджуються з тим, що для розробки рекомендацій щодо застосування ПОАК у хворих з НС слід провести подальші великі багаточентрові рандомізовані контрольовані дослідження.

Застосування ПОАК у хворих із захворюваннями нирок та фібриляцією передсердь

Фібриляція передсердь (ФП) — аритмія, яка часто зустрічається при хронічній хворобі нирок (ХХН). Поширеність ФП у пацієнтів із ХХН у 2–3 рази вища, ніж у загальній популяції, від 7 до 20 % пацієнтів із термінальною стадією хвороби нирок мають ФП [45, 46]. Було продемонстровано двонаправлений зв'язок між ФП і ХХН: ХХН є фактором ризику ФП, але ФП також є фактором ризику нового початку або прогресування ХХН [47, 48]. У популяції пацієнтів із ХХН, незалежною

Таблиця 4. ПОАК та їх дози, схвалені FDA (US Food and Drug Administration) та EMA (European Medicines Agency) на різних стадіях ХХН [12]

ШКФ (мл/хв)	Дабігатран		Апіксабан		Едоксабан		Ривароксабан	
	FDA	ЕМА	FDA	ЕМА	FDA	ЕМА	FDA	ЕМА
50–59	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу, знижена доза 2,5 мг двічі на добу, коли наявні 2 із 3 критеріїв: креатинін ≥ 133 ммоль/л, вік ≥ 80 років, маса тіла < 60 кг	5 мг двічі на добу, знижена доза 2,5 мг двічі на добу, коли наявні 2 із 3 критеріїв: креатинін ≥ 133 ммоль/л, вік ≥ 80 років, маса тіла < 60 кг	60 мг один раз	60 мг один раз	20 мг один раз	20 мг один раз
30–44/45–49	Розглянути знижену дозу (75 мг 2 рази на добу), коли комбіновані з дроне-дароном або системним кетоконазо-лом	Розгляну-ти зниже-ну дозу (110 мг 2 рази на добу)						
15–29	75 мг двічі на добу, уникати використання будь-яких Р-gp інгібі-торів	Протипо-казано		2,5 мг двічі на добу				15 мг один раз на добу
< 15	Протипока-зано							
Гемоді-аліз			5 мг двічі на добу					

від діалізу, наявність ФП пов’язана з вищою смертністю від усіх причин та серцево-судинною смертністю [49].

Лікування ФП досить складне у пацієнтів із ХХН, адже воно потребує постійного кардіологічного моніторингу, а медикаментозна терапія має враховувати можливість тромбоемболічних явищ і кровотеч [47].

Профілактика тромбоемболічних подій при ФП у хворих на ХХН може бути здійснена за допомогою оральної антикоагулянтної терапії. Оральні антикоагулянти рекомендовано призначати на підставі оцінки CHA₂DS₂-VASc, а для виявлення пацієнтів, у яких підвищений ризик кровотечі під час прийому антикоагулянтів, — шкали HAS-BLED [47, 50, 51].

Однак діагностична цінність цих традиційних інструментів стратифікації ризику інсульту та кровотечі не підтверджена у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 4-ї та 5-ї стадій, тому наголошується на необхідності застосування інших інструментів з цією метою. Зокрема, S.A.M. Dhaese та співавтори розробили пропозицію щодо інструменту стратифікації ризику [52] (рис. 1).

A.S. De Vriese та співавт. [53] пропонують свою схему щодо лікування антикоагулянтами у пацієнтів на гемодіалізі (рис. 2).

Існує думка, що пацієнтам із фібриляцією передсердь і ХХН із кліренсом креатиніну > 25–30 мл/хв слід надавати перевагу ПОАК перед варфарином, якщо у них немає стенозу мітрального клапана або механічного протеза клапана. Для тих, у кого кліренс креатиніну < 25 мл/хв, відносні переваги ПОАК порівняно з варфарином все ще дискутуються [54]. При цьому автори звертають увагу на переваги ПОАК щодо нецільових серцево-судинних захисних ефектів цих агентів [55]. Показано, що порівняно з терапією варфарином терапія ПОАК зумовлює нижчий ризик смертності від усіх причин у літніх пацієнтів із серцевою недостатністю, фібриляцією передсердь та нирковою дисфункцією [56].

Низка метааналізів узагальнює результати досліджень щодо порівняння ефективності та безпечності варфарину і ПОАК у хворих з поєднанням патології нирок та фібриляції передсердь.

У рекомендаціях KDIGO (2024) наведені дані оригінальних досліджень та метааналізів за 2011–2021 роки, що свідчать про істотне зниження ризику внутрішньочерепного крововиливу (геморагічний інсульт, епідуральний, субдуральний і субарахноїдальний крововилив) приблизно на половину при застосуванні

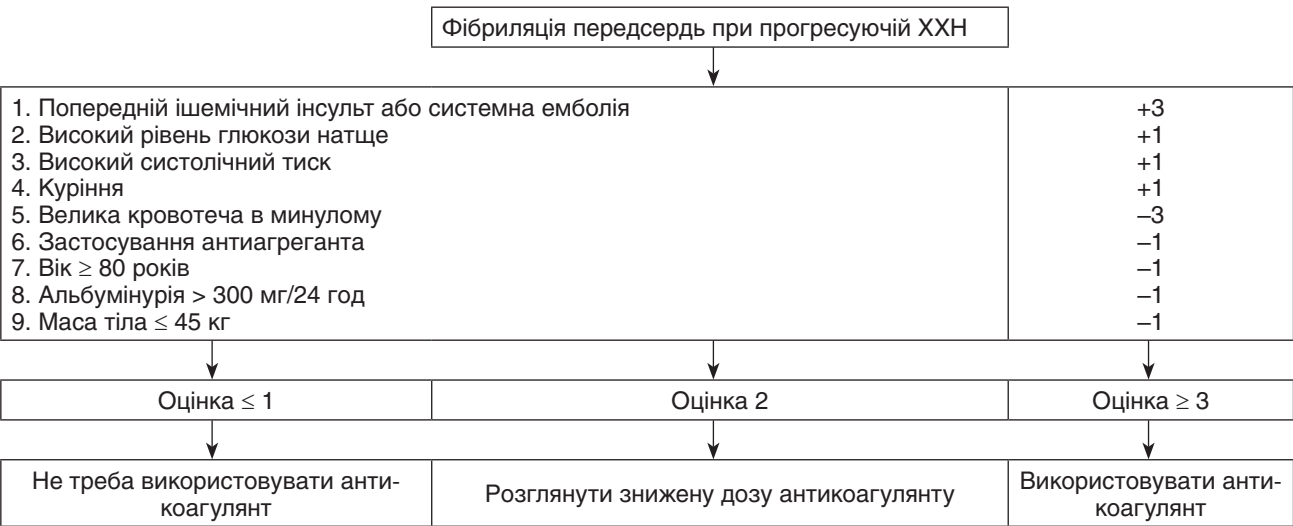


Рисунок 1. Стратифікація ризику застосування ПОАК у хворих з термінальною ХХН [52]

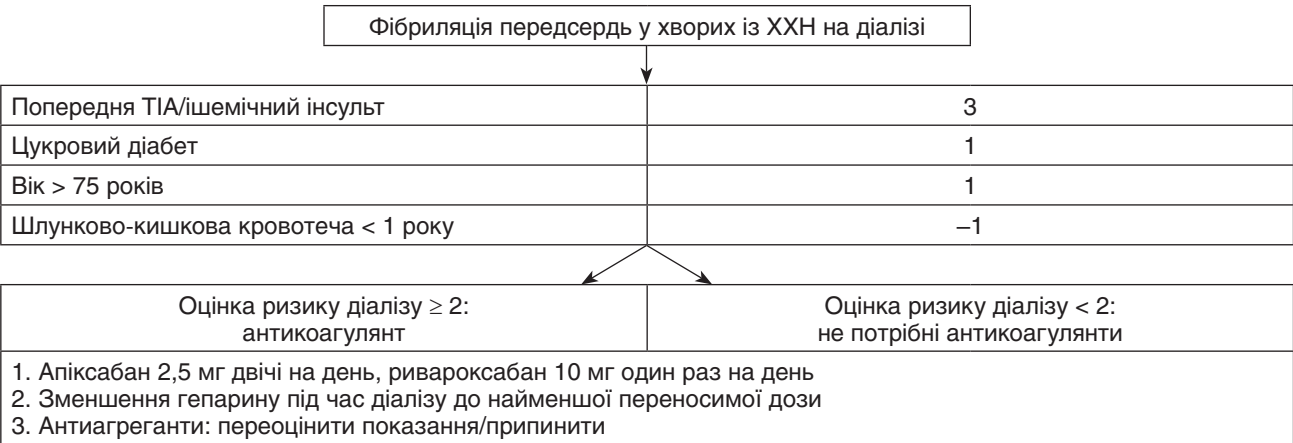


Рисунок 2. Стратифікація ризику призначення ПОАК у хворих на гемодіалізі [53]

ПОАК порівняно з варфарином. Наголошується, що це може бути пов'язано не лише з кращою ефективністю ПОАК, а й з їх простішим, ніж у антагоністів вітаміну К, фармакокінетичним профілем, дозуванням та моніторингом [51].

Однак застосування ПОАК (зокрема, апіксабану) порівняно навіть з добре керованим варфарином (час у межах терапевтичного діапазону — TTR 67 %) зумовлює меншу кількість великих кровотеч [57].

Х. Yao та співавт. [58] у метааналізі зіставили ефективність варфарину і ПОАК у 34 569 хворих на ХХН з фібриляцією передсердь і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 15 мл/хв/1,73 м²). Порівняно з варфарином застосування апіксабану, дабігатрану та ривароксабану асоціювалося з нижчим ризиком інсульту, великих кровотеч та смертності.

Ж. Harrington та ін. [59] у метааналізі чотирьох рандомізованих досліджень, які загалом включали 71 683 пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь, показали, що частота ішемічних інсультів, великих кровотеч, внутрішньомозкових крововиливів та смерті значно зростає при погіршенні функцій нирок, а стандартні дози ПОАК ефективніші, ніж варфарин, при кліренсі креатиніну > 25 мл/хв щодо запобігання ішемічним інсультам, системним емболіям і смерті, а також безпечніші щодо виникнення внутрішньомозкових та великих кровотеч. Нижчі дози ПОАК значно не знижують частоту кровотеч або внутрішньомозкових кровотеч порівняно зі стандартними дозами ПОАК, але пов'язані з вищою частотою ішемічних інсультів та смерті.

У. Li та співавт. [60], проаналізувавши результати дев'яти рандомізованих клінічних досліджень, показали, що ПОАК (апіксабан, ривароксабан, едоксабан, дабігатран) знижують частоту інсульту і смертей від

усіх причин у пацієнтів із ФП, які мають супутню ХХН. Порівняно з варфарином ПОАК знижують частоту великих, летальних, шлунково-кишкових і клінічно значущих невеликих кровотеч при кліренсі креатиніну 90–15 мл/хв та демонструють подібну ефективність і безпеку у пацієнтів з ФП при кліренсі креатиніну < 15 мл/хв.

Аналіз швидкості прогресування ХХН при лікуванні антикоагулянтами 734 пацієнтів із неклапанною ФП впродовж 2 років показав значно менше зниження середньої ШКФ за рік (кумулятивний ризик значного зниження ШКФ > 30 %) у пацієнтів, які отримують ПОАК, зокрема дабігатран і ривароксабан, ніж у тих, хто приймає варфарин [61].

Об'єднаний комітет Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації з рекомендацій щодо клінічної практики запропонував дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь [62] (табл. 5).

Деяко відрізняються від них рекомендації Європейського товариства кардіології (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією кардіоторакальної хірургії (EACTS) щодо доз ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь [63] (табл. 6).

Е.Е. Elenjickal та співавт. [64] на основі літературних даних та експертної думки наводять свої рекомендації для призначення та дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь.

Застосування ПОАК при термінальній стадії ХХН та діалізі у хворих з ФП

Ниркова недостатність і гемодіаліз є незалежними прогностичними факторами серйозних побічних ефектів, включаючи тромбоемболію, велику кровотечу,

Таблиця 5. Рекомендовані АСС, АНА, АССР, HRS (2023) дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)				
	> 95	51–95	31–50	15–30	< 15
Апіксабан	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу	5 чи 2,5 мг двічі на добу
Дабігатран	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	150 мг двічі на добу	75 мг двічі на добу	Протипоказано
Едоксабан	Протипоказано	60 мг один раз на добу	30 мг один раз на добу	30 мг один раз на добу	Протипоказано
Ривароксабан	20 мг один раз на добу	20 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу	15 мг один раз на добу

Таблиця 6. Рекомендовані ESC та EACTS (2024) дози ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Стандартна повна доза	Ниркові критерії зниження дози	Знижена доза
Апіксабан	5 мг двічі на добу	Креатинін сироватки ≥ 133 ммоль/л	2,5 мг двічі на добу
Дабігатран	150 мг двічі на добу	Кліренс креатиніну 30–50 мл/хв	110 мг двічі на добу
Едоксабан	60 мг один раз на добу	Кліренс креатиніну 15–50 мл/хв	30 мг 1 раз на добу
Ривароксабан	20 мг 1 раз на добу	Кліренс креатиніну 15–49 мл/хв	15 мг 1 раз на добу

гострий коронарний синдром і смерть від усіх причин у пацієнтів з ФП [65]. При цьому найбільш дискусійним є питання щодо застосування ПОАК у хворих з коморбідною ФП при 5-й стадії ХХН, зокрема на гемодіалізі.

Дискусії включають 3 групи проблем.

По-перше, чи є ефективними оральні антикоагулянти в цій групі хворих та при яких критеріях відбору.

По-друге, чи мають переваги ПОАК перед антагоністами вітаміну К у цих хворих.

По-третє, які з препаратів і в яких дозах вибрати для антикоагулянтної терапії в цій групі.

Доведено, що ризик кровотечі зростає при прогресуванні ХХН, зокрема при ФП [66]. Так, ризик церебрального крововиливу зростає до 10 разів у пацієнтів, які перебувають на діалізі, порівняно з початковими стадіями ХХН [50], а кровотечі, пов'язані з застосуванням антикоагулянтів, можливо, у 10 разів більш поширені, ніж ішемічні інсульти [67]. Ризик кровотечі особливо високий за наявності ШКФ < 30 мл/хв, анемії, пов'язаної з ХХН, політерапії, інвазивних процедур [50, 68], попередньої кровотечі, пов'язаної з антикоагулянтами, чоловічої статі, застійної серцевої недостатності та судинних захворювань [67].

Зазначають, що при пізніх стадіях ХХН кластер інших факторів ризику інсульту (таких як гіпертензія, куріння, гіперліпідемія, ожиріння, обструктивне апное уві сні та атеросклероз) є більш важливим, ніж випадкова ФП, в оцінці ризику ішемічного інсульту [52]. Тому висловлюється припущення, що пацієнти з ФП і коморбідною термінальною ХХН, особливо ті, які потребують діалізу, є унікальною підгрупою, для якої типовий баланс ризику та користі може не сприяти використанню оральних антикоагулянтів для профілактики інсульту [68].

Слід також зазначити постійне зростання застосування ПОАК у цих хворих не за призначенням [69]. Якщо пацієнт перебуває на діалізі або має ШКФ < 15 мл/хв, рекомендації пропонують індивідуальний підхід, який включає обговорення мультидисциплінарної команди та залучення пацієнта до спільного підходу до прийняття рішень після того, як його поінформують про використання ліків не за призначенням [50].

Низка авторів ставить під сумнів необхідність оральних антикоагулянтів у пацієнтів, які перебувають на підтримуючому діалізі, з фібриляцією передсердь, оскільки як ПОАК, так і антагоністи вітаміну К пов'язані з високою частотою великих кровотеч [64].

Зазначається, що частота ішемічного інсульту є нижчою у пацієнтів із ФП на гемодіалізі, ніж у пацієнтів, які не перебувають на діалізі, а високий ризик смертності внаслідок кровотеч може переважати ризик інсульту у значної частини діалітичних пацієнтів із ФП [53].

F. Welander [57] не рекомендує їх призначати пацієнтам з G5–5D стадіями із ФП.

Водночас стверджується, що лікування оральними антикоагулянтами не пов'язане зі зростанням госпіталізації через ішемічний інсульт або смерть, але супроводжується вищим ризиком кровотечі та мозкового крововиливу [46].

Також показано, що у пацієнтів із ФП, які перебували на тривалому діалізі, оральні антикоагулянти не знижують ризику тромбоемболії, а варфарин, дабігатран і ривароксабан асоціюються зі значно вищим ризиком кровотечі порівняно з хворими без антикоагулянту [70].

Однак у ретроспективному дослідженні за участю пацієнтів з ХХН 5-ї стадії, зокрема на діалізі, з ФП було показано, що застосування оральних антикоагулянтів асоціюється зі зниженням 1-річного ризику ішемічного інсульту на 25 % і зниженням ризику смерті на 23 %. Це свідчить про те, що вказана терапія є ефективною навіть у цих хворих. З іншого боку, вона пов'язана зі збільшенням ризику великої кровотечі на 40 %, а відсоток пацієнтів, які зазнають сильних кровотеч протягом 1 року, приблизно удвічі вищий від ішемічного інсульту або системної емболії [73].

Ефективність пероральної антикоагулянтної терапії підтверджує когортне дослідження, яке включало хворих із ХХН, які перебували на діалізі (562 отримували оральні антикоагулянти, 1686 не отримували), і показало, що терапія оральними антикоагулянтами пов'язана зі зниженням рівня смерті від усіх причин, ішемічного інсульту та серйозних побічних серцево-судинних по-

Таблиця 7. Рекомендації E. J. Elenjkal та співавт. [64] щодо дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та фібриляцією передсердь

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)			
	50–90	30–50	15–30	< 15
Апіксабан	5 мг двічі на добу	5 мг двічі на добу	2,5 мг двічі на добу	2,5 мг двічі на добу
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	Обмежені дані
Дабігатран	150 мг двічі на добу	110–150 мг двічі на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Можливе застосування		
Едоксабан	60 мг 1 раз на добу	30 мг 1 раз на добу	30 мг 1 раз на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	
Ривароксабан	20 мг 1 раз на добу	15 мг 1 раз на добу	15 мг 1 раз на добу	10 мг 1 раз на добу
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	Обмежені дані

дій без підвищення ризику госпіталізації через сильну кровотечу протягом середнього періоду спостереження $2,65 \pm 2,13$ року. Слід зазначити, що в дослідження були включені пацієнти, які мали бал $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 1$ (чоловіки) або ≥ 2 (жінки) з показаннями до антикоагулянтної терапії, крім ФП (тромбоемболія в анамнезі, операція із заміни суглоба або рак) [72].

A.S. De Vriese та G. Heine [53] вважають, що підгрупу діалізних пацієнтів із ФП можна лікувати оральними антикоагулянтами, але початок антикоагулянтної терапії має бути більш обмежувальним та нерегулярним.

Більшість авторів зазначає, що співвідношення користі та ризику оральних антикоагулянтів у пацієнтів з ФП, які перебувають на тривалому діалізі, потребує подальшої перевірки в рандомізованих клінічних дослідженнях [70].

Існують розбіжності щодо порівняльної ефективності ПОАК та варфарину у хворих з ФП, які перебувають на хронічному гемодіалізі. Так, результати метааналізу, що включав шість досліджень, показали, що ризик ішемічного інсульту, системної емболії, незначних кровотеч, великих кровотеч та смертності від усіх причин є подібним у пацієнтів, які отримували ПОАК, порівняно з варфарином [69].

Метааналіз, який включав 11 досліджень (об'єднана вибірка з 44 863 хворих з термінальною ХХН та ФП), не виявив суттєвої різниці між ПОАК та антагоністами вітаміну К щодо ішемічного інсульту, системної емболії і смертності від усіх причин, але спостерігалось значне зниження ризику сильних кровотеч, пов'язаних із ПОАК, порівняно з АВК [73].

D.-G. Kim та співавтори [72] не спостерігали істотної різниці в частоті інсульту між пацієнтами, які приймали варфарин, і тими, хто приймав ПОАК. Однак у останніх був менший ризик госпіталізації через велику кровотечу порівняно з тими, хто приймав варфарин.

F. Welander [57] також зазначає, що лікування ПОАК асоціюється з меншим ризиком кровотечі порівняно з варфарином у групах G3–G5D ХХН.

E.L.F. Ballegaarden та співавтори [71], порівнюючи використання ПОАК з терапією АВК в цій групі хворих, не виявили різниці в ризику тромбоемболії чи кровотечі, але ризик смерті був статистично нижчим при терапії ПОАК.

Зазначається, що краща безпека та ефективність ПОАК, на відміну від АВК, може бути результатом кращої цільової антикоагуляції за допомогою ПОАК, шкідливих нецільових судинних ефектів антагоністів вітаміну К і корисних нецільових судинних ефектів ПОАК [52].

Слід також зауважити, що варфарин, особливо на пізніх стадіях ХХН та при гемодіалізі, є фактором ризику кальцифікації, яка є небезпечним для життя захворюванням, що характеризується хронічною кальцифікацією артерій і капілярів у дермі, підшкірній жировій клітковині та призводить до ішемічних некрозів і зумовлює смерть 60–80 % хворих [74, 75]. Апіксабан може бути безпечною альтернативою варфарину при кальцифікації [76].

На думку багатьох дослідників, для пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, ПОАК апіксабан і ривароксабан є найбільш придатними та мають найнижчий ризик накопичення через фармакокінетику та низький нирковий метаболізм [53, 65, 77–79].

A.S. De Vriese та G. Heine [53] рекомендують ривароксабан у дозі 10 мг на добу та апіксабан у дозі 2,5 мг 2 рази на добу для пацієнтів на гемодіалізі.

Однак аналіз двох великих ретроспективних досліджень, у яких взяли участь майже 100 000 пацієнтів з нирковою недостатністю та ФП, показав, що апіксабан має нижчий ризик великих кровотеч порівняно з ривароксабаном, дабігатраном та варфарином, а стандартна доза апіксабану 5 мг 2 рази на добу порівняно з варфарином і апіксабаном 2,5 мг 2 рази на добу пов'язана зі зниженням тромбоемболії та ризику смертності [80].

Виявлено також, що апіксабан викликає значно менше кровотеч, ніж ривароксабан, варфарин [70, 81, 82] і дабігатран [70].

Отже, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі з ФП, апіксабан може бути безпечнішим із більшою ефективністю профілактики інсульту, ніж інші оральні антикоагулянти, хоча необхідні додаткові дані для підтвердження відповідного дозування для цієї популяції [1, 81], а застосування дабігатрану і ривароксабану не рекомендується цим пацієнтам через відсутність достатніх доказів [1].

Вказаним висновкам суперечить кілька досліджень. Так, T.A. Mavroukakis та співавтори [83] стверджують, що у пацієнтів з нирковою недостатністю та неклапанною ФП лікування апіксабаном не асоціюється з меншою частотою нових інсультів, транзиторної ішемічної атаки або системної тромбоемболії, але зумовлює більшу частоту летальних або внутрішньочерепних кровотеч, а H. Reinecke та співавтори [84] не спостерігали відмінностей у результатах безпеки та ефективності апіксабану та антагоністів вітаміну К у пацієнтів з ФП, які перебувають на гемодіалізі з тривалим спостереженням.

Клініцистам рекомендується індивідуально підбирати лікування та ретельно зважувати ризик інсульту та кровотечі, особливо у пацієнтів із кровотечею в анамнезі, перш ніж призначати ПОАК пацієнтам на діалізі [78, 81, 84, 85].

На думку N. Jain та R.F. Reilly [85], якщо при лікуванні АВК індивідуальний час у терапевтичному діапазоні МНВ становить 50 % і менше або якщо у пацієнтів виникають ускладнення, такі як кальцифікація, треба розглянути можливість переходу їх на апіксабан.

KDIGO CKD Work Group пропонує розглянути можливість застосування дози апіксабану 2,5 мг перорально двічі на добу при ХХН G5 та G5D для зниження ризику кровотечі до отримання клінічних даних з безпеки [51].

Застосування ПОАК у хворих із захворюваннями нирок та венозними тромбозами

Венозна тромбоемболія, яка включає як тромбоз глибоких вен, так і емболію легеневої артерії, є третім

за поширенням фактором смерті від серцево-судинних захворювань. Пацієнти з ХХН мають вищий ризик розвитку ВТЕ, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок [86]. Цей ризик зростає з прогресуванням стадій ХХН: ризик ВТЕ у хворих на ХХН стадії 2, стадії 3 та стадій 4 і 5 вищий в 1,15; 2,28; 3,68 разів відповідно [87].

Встановлено, що зниження функції нирок є короткостроковим і довгостроковим незалежним фактором, пов'язаним із підвищенням рівня смертності, частоти рецидиву ВТЕ та значної кровотечі [86]. Хворі з ТЕЛА та термінальною стадією ХХН помирають в 4,2 рази частіше, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок [88].

На основі posthoc-аналізу основних рандомізованих досліджень із застосуванням ПОАК E.J. Elenjickal та співавт. [64] надали рекомендації щодо лікування хворих з венозною тромбоемболією та ХХН (табл. 8).

Застосування ПОАК у пацієнтів із хворобами нирок та онкологічними захворюваннями, ускладненими тромбозами

Лікування венозної тромбоемболії в онкологічних пацієнтів є складним через високий ризик рецидиву та кровотечі [89], а ХХН виявляється у 50–60 % хворих на рак [90]. Вплив ХХН на ефективність і профіль безпеки ПОАК мало досліджений [89]. Зазначено, що хворі з нирковою патологією мають більшу частоту великих та значимих невеликих кровотеч при застосуванні антикоагулянтів порівняно з пацієнтами без захворювання нирок [91].

При рандомізованому дослідженні, що включало 1142 хворі з канцер-асоційованими легеневою тромбоемболією та тромбозом глибоких вен і коморбідною

ХХН з клубочковою фільтрацією > 30 мл/хв, було виявлено, що апіксабан (доза 10 мг двічі на день протягом перших 7 днів, потім 5 мг двічі на день) зменшував частоту рецидивів венозних тромбозів, не впливаючи на частоту серйозних кровотеч, але незначно збільшуючи клінічно значущі невеликі кровотечі [89].

Іспанське товариство медичної онкології (SEOM) та Міжнародна ініціатива з тромбозу та раку рекомендують для профілактики та лікування венозних тромбозів і емболій у онкохворих на ХХН з клубочковою фільтрацією ≥ 30 мл/хв використовувати повні дози ПОАК, а при нижчому її рівні — нефракціонований гепарин [90, 92].

Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами

Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами потребує врахування ризику кровотечі, призначеного препарату і рівня ШКФ [51] (табл. 9).

Висновки

ХХН супроводжується підвищеним ризиком як тромботичних, так і геморагічних ускладнень, частота яких зростає при прогресуванні захворювання. Підвищений ризик тромбозу стосується як артеріальних тромбоемболічних подій, так і венозної тромбоемболії. ПОАК все частіше використовуються при різних захворюваннях нирок, незважаючи на обмеженість даних контрольованих досліджень. Проведені дослідження показують досить суперечливі, але часто обнадійливі дані щодо їх ефективності. З'являються обґрунтовані рекомендації щодо профілактичних і лікувальних призначень цих препаратів при низці захворювань нирок та коморбідній патології, що їх обтяжує. Очевидно, по-

Таблиця 8. Рекомендації E.J. Elenjickal та співавт. [64] щодо дозування ПОАК у пацієнтів із ХХН та венозною тромбоемболією

Препарат	Кліренс креатиніну (мл/хв)			
	50–90	30–50	15–30	< 15
Апіксабан	10 мг двічі на добу 7 діб, потім 5 мг двічі на добу	10 мг двічі на добу 7 діб, потім 5 мг двічі на добу	Низькомолекулярні гепарини 7 діб, потім 2,5 мг двічі на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Обмежені дані	
Дабігатран	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 150 мг двічі на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 150 мг двічі на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Можливе застосування		
Едоксабан	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 60 мг 1 раз на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 30 мг 1 раз на добу	Низькомолекулярні гепарини 5 діб, потім 30 мг 1 раз на добу	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано	Пропонується	
Ривароксабан	15 мг двічі на добу 3 тижні, потім 20 мг 1 раз на добу	15 мг двічі на добу 3 тижні, потім 20 мг 1 раз на добу	Протипоказано	Протипоказано
	Рекомендовано	Рекомендовано		

Таблиця 9. Тривалість припинення ПОАК перед плановими процедурами (KDIGO, 2024)

	Дабігатран		Апіксабан, едоксабан, ривароксабан	
	За відсутності значного ризику кровотечі і/або можливості адекватного місцевого гемостазу: проводити на мінімальному рівні (тобто через ≥ 12 або 24 год після останнього прийому)			
	Низький ризик	Високий ризик	Низький ризик	Високий ризик
CrCl ≥ 80 мл/хв	≥ 24 год	≥ 48 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 50–80 мл/хв	≥ 36 год	≥ 72 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 30–50 мл/хв	≥ 48 год	≥ 96 год	≥ 24 год	≥ 48 год
CrCl 15–30 мл/хв	Немає офіційних вказівок	Немає офіційних вказівок	≥ 36 год	> 48 год
CrCl < 15 мл/хв	Офіційних вказівок до застосування немає. Немає потреби в поєднанні з низькомолекулярним гепарином/нефракціонованим гепарином			

дальші всебічні рандомізовані дослідження обіцяють розкрити можливості ПОАК щодо покращення ефективності та безпеки антикоагулянтної терапії при захворюваннях нирок.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Палієнко І.А. — концептуалізація, збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту; Карпенко О.В. — збір та обробка матеріалу, аналіз отриманих даних, написання тексту.

References

1. Qiu Z, Pang X, Xiang Q, Cui Y. The Crosstalk between Nephropathy and Coagulation Disorder: Pathogenesis, Treatment, and Dilemmas. *J Am Soc Nephrol.* 2023 Nov 1;34(11):1793-1811. doi: 10.1681/ASN.0000000000000199.

2. Saeed Z, Sirolli V, Bonomini M, Gallina S, Renda G. Hallmarks for Thrombotic and Hemorrhagic Risks in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 9;25(16):8705. doi: 10.3390/ijms25168705.

3. Wu T, Tang LV, Hu Y. Venous Thromboembolism in Kidney Diseases and Genetic Predisposition. *Kidney Dis (Basel).* 2022 Apr 11;8(3):181-189. doi: 10.1159/000523777.

4. Wang SS, Tang H, Ng HY, Lian JJ, Javaid MM. Thromboembolic phenomena in patients with nephrotic syndrome: pathophysiology, risk factors, prophylaxis and treatment. *Br J Hosp Med (Lond).* 2024 Jan 2;85(1):1-10. doi: 10.12968/hmed.2023.0354.

5. Barnes GD, Ageno W, Castellucci LA, et al. Recommendation on the nomenclature for anticoagulants: updated communication from the International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific and Standardization Committee on the Control of Anticoagulation. *J Thromb Haemost.* 2023 May;21(5):1381-1384. doi: 10.1016/j.jth.2023.02.008.

6. Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, Marín F, Roldán V. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants and Drug-Food Interactions: Implications for Clinical Practice and Potential Role of Probiotics and Prebiotics. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Jan 17;8:787235. doi: 10.3389/fcvm.2021.787235.

7. Ashton V, Kerolus-Georgi S, Moore KT. The Pharmacology, Efficacy, and Safety of Rivaroxaban in Renally Impaired Patient

Populations. *J Clin Pharmacol.* 2021 Aug;61(8):1010-1026. doi: 10.1002/jcph.1838.

8. Heestermans M, Poenou G, Hamzeh-Cognasse H, Cognasse F, Bertoletti L. Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology, and Indications. *Cells.* 2022 Oct 13;11(20):3214. doi: 10.3390/cells11203214.

9. Clinical Excellence Commission. Direct Oral Anticoagulant: DOAC Guidelines. Version 1.1. Sydney: Clinical Excellence Commission; 2025. 35 p.

10. Qi X, Shao X, editors. Anticoagulation - an update. London, UK: Intech Open; 2024. 166 p. doi: 10.5772/intechopen.111193.

11. Levy JH, Shaw JR, Castellucci LA, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2024 Oct;22(10):2889-2899. doi: 10.1016/j.jth.2024.07.009.

12. Olie RH, Winckers K, Rocca B, Ten Cate H. Oral Anticoagulants Beyond Warfarin. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2024 Jan 23;64:551-575. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-032823-122811.

13. Douxfils J, Ageno W, Samama CM, et al. Laboratory testing in patients treated with direct oral anticoagulants: a practical guide for clinicians. *J Thromb Haemost.* 2018 Feb;16(2):209-219. doi: 10.1111/jth.13912.

14. Willcox A, Ho L, Jones D. Implications of direct oral anticoagulation and antiplatelet therapy in intensive care. *Crit Care Resusc.* 2020 Sep;22(3):181-188. doi: 10.1016/S1441-2772(23)00384-8.

15. Exner T, Rigano J, Favaloro EJ. The effect of DOACs on laboratory tests and their removal by activated carbon to limit interference in functional assays. *Int J Lab Hematol.* 2020 Jun;42(Suppl 1):41-48. doi: 10.1111/ijlh.13196.

16. Moser KA, Smock KJ. Direct oral anticoagulant (DOAC) interference in hemostasis assays. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec 10;2021(1):129-133. doi: 10.1182/hematology.2021000241.

17. Margetić S, Goreta SŠ, Čelap I, Razum M. Direct oral anticoagulants (DOACs): From the laboratory point of view. *Acta Pharm.* 2022 Oct 18;72(4):459-482. doi: 10.2478/acph-2022-0034.

18. Bejjani A, Khairani CD, Assi A, et al. When Direct Oral Anticoagulants Should Not Be Standard Treatment: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Jan 23;83(3):444-465. doi: 10.1016/j.jacc.2023.10.038.

19. Padriani R. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Direct Oral Anticoagulants in Patients with Renal Fail-

- ure. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2019 Feb;44(1):1-12. doi: 10.1007/s13318-018-0501-y.
20. Atzemia N, Kareli D, Ragia G, Manolopoulos VG. Distinct pleiotropic effects of direct oral anticoagulants on cultured endothelial cells: a comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 29;14:1244098. doi: 10.3389/fphar.2023.1244098.
21. Russo V, Fabiani D. Put out the fire: The pleiotropic anti-inflammatory action of non-vitamin K oral anticoagulants. *Pharmacol Res.* 2022 Aug;182:106335. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106335.
22. Gori AM, Camilleri E, Bertelli A, et al. Pleiotropic effects of anti-thrombotic therapies: have direct oral anticoagulants any anti-inflammatory effect? Bleeding, Thrombosis and Vascular Biology. 2022;1(3):1-9. doi: 10.4081/btvb.2022.50.
23. Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NO-ACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 10;25(16):8727. doi: 10.3390/ijms25168727.
24. Mele M, Mele A, Imbrici P, et al. Pleiotropic Effects of Direct Oral Anticoagulants in Chronic Heart Failure and Atrial Fibrillation: Machine Learning Analysis. *Molecules.* 2024 Jun 4;29(11):2651. doi: 10.3390/molecules29112651.
25. Mezue K, Ram P, Egbuche O, Menezes RG, Lerma E, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy for the internist: a concise review. *Am J Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 15;10(4):301-305.
26. Nonaka E, Takashima T, Matsumoto K, Fukuda M, Rikitake S, Miyazono M. Warfarin-related nephropathy: A case report of a delayed renal function improvement. *Clin Case Rep.* 2021 May 19;9(5):e04105. doi: 10.1002/ccr3.4105.
27. Brittanee S, Matthew D, Hannah S, Gregory G. Warfarin Related Kidney Damage: A Confusing Case of Thrombophlebitis Masquerading as Infection. *J Prim Care Community Health.* 2023 Jan-Dec;14:21501319231159978. doi: 10.1177/21501319231159978.
28. Mitsuboshi S, Niimura T, Zamami Y, Ishizawa K. Differences in risk factors for anticoagulant-related nephropathy between warfarin and direct oral anticoagulants: Analysis of the Japanese adverse drug event report database. *Br J Clin Pharmacol.* 2021 Jul;87(7):2977-2981. doi: 10.1111/bcp.14688.
29. Iwafuchi Y, Ito Y, Imai N, Oyama Y, Narita I. Dabigatran-related Nephropathy Complicated by Tubulointerstitial Nephritis in a Patient with a Normal Renal Function and Undiagnosed IgA Nephropathy. *Intern Med.* 2024 Jun 1;63(11):1615-1621. doi: 10.2169/internalmedicine.2628-23.
30. Magbri A, Keshani B, Hernandez PA. Frequently Missed, Never Dismissed: Anticoagulant-Related Nephropathy. *Open Journal of Nephrology.* 2022;12(3):262-266. doi: 10.4236/ojneph.2022.123027.
31. Piedade A, Domingues P, Inácio A, et al. Anticoagulant-related nephropathy: An atypical case with two episodes. *NefroPlus.* 2023;15(1):102-106. doi: 10.1016/S1888-9700(24)00022-7.
32. Chen S, Liao D, Yang M, Wang S. Anticoagulant-related nephropathy induced by direct-acting oral anticoagulants: Clinical characteristics, treatments and outcomes. *Thromb Res.* 2023 Feb;222:20-23. doi: 10.1016/j.thromres.2022.12.002.
33. Dasgupta A, Mikhaliina G, Satoskar AA, et al. Clinical Outcomes in Patients With Biopsy Proven Anticoagulant-Related Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2023 Apr 24;8(7):1445-1448. doi: 10.1016/j.ekir.2023.04.014.
34. Wojtowicz D, Tomaszuk-Kazberuk A, Ma yszko J, Kozi ski M. Hematuria and other kinds of bleedings on non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: an updated overview on occurrence, pathomechanisms and management. *Wiad Lek.* 2020;73(11):2528-2534. doi: 10.36740/WLek202011135.
35. Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology.* 2018 Apr;114:27-32. doi: 10.1016/j.urol-ogy.2017.11.023.
36. Parker K, Ragy O, Hamilton P, Thachil J, Kanigicherla D. Thromboembolism in nephrotic syndrome: controversies and uncertainties. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Aug 9;7(6):102162. doi: 10.1016/j.rpth.2023.102162.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021 Oct;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
38. Parker K, Choudhuri S, Lewis P, Thachil J, Mitra S. UK prescribing practice of anticoagulants in patients with chronic kidney disease: a nephrology and haematology-based survey. *BMC Nephrol.* 2023 Jan 12;24(1):9. doi: 10.1186/s12882-022-03041-w.
39. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A Systematic Review of Prophylactic Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 12;5(4):435-447. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.001.
40. Keldal S, Hvas AM, Grove EL, Birn H. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. *BMC Nephrol.* 2022 Sep 5;23(1):305. doi: 10.1186/s12882-022-02929-x.
41. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. *TH Open.* 2022 Oct 7;6(4):e299-e303. doi: 10.1055/a-1920-6224.
42. Tijani A, Coons EM, Mizuki B, et al. Direct Oral Anticoagulants versus Warfarin for Venous Thromboembolism Prophylaxis in Patients with Nephrotic Syndrome: A Retrospective Cohort Study. *Ann Pharmacother.* 2023 Jul;57(7):787-794. doi: 10.1177/10600280221129348.
43. Nissar SM, Kuchay AA, Mir TH, Goud LN, Latief M. Direct Oral Anticoagulants in Nephrotic Syndrome: Our Experience and Literature Review. *Indian J Nephrol.* 2024 Mar-Apr;34(2):169-171. doi: 10.4103/ijn.ijn_317_22.
44. Mullen DB, Di Renzo BM, Walroth TA, Beam DM, Kline JA. Case Report: Possible Rivaroxaban Failure in Patient with Nephrotic Syndrome Discussing Anticoagulation in Nephrotic Syndrome. *Clin Case Rep Int.* 2021;5(1):1206. doi: 10.25107/2638-4558.1206.
45. Derebail VK, Rheault MN, Kerlin BA. Role of direct oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Kidney Int.* 2020 Apr;97(4):664-675. doi: 10.1016/j.kint.2019.11.027.
46. Ktenopoulos N, Sagris M, Theofilis P, Lionaki S, Rallidis LS. Direct Oral Anticoagulants in Patients on Chronic Dialysis and Concomitant Atrial Fibrillation: A Common Clinical Impasse. *Front Biosci (Schol Ed).* 2022 Jul 21;14(3):21. doi: 10.31083/j.fbs1403021.
47. Gadde S, Kalluru R, Cherukuri SP, Chikatimalla R, Dasaradhan T, Koneti J. Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: An Overview. *Cureus.* 2022 Aug 7;14(8):e27753. doi: 10.7759/cureus.27753.
48. Yasuoka R, Sakurane H, Okune M, et al. Changes in estimated glomerular filtration rate before and after the first visit for atrial fibrillation. *BMC Nephrol.* 2024 Jan 3;25(1):9. doi: 10.1186/s12882-023-03449-y.

49. Airy M, Schold JD, Jolly SE, et al. Cause-Specific Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Am J Nephrol*. 2018;48(1):36-45. doi: 10.1159/000491023.
50. Lucà F, Oliva F, Abrignani MG, et al. Management of Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants in Clinical Practice and Challenging Scenarios. *J Clin Med*. 2023 Sep 13;12(18):5955. doi: 10.3390/jcm12185955.
51. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2024 Apr;105(4S):S117-S314. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.018.
52. Dhaese SAM, De Vriese AS. Oral Anticoagulation in Patients with Advanced Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation: Beyond Anticoagulation. *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):750-770. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.01.007.
53. De Vriese AS, Heine G. Anticoagulation management in haemodialysis patients with atrial fibrillation: evidence and opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Oct 19;37(11):2072-2079. doi: 10.1093/ndt/gfab060.
54. Heine GH, Brandenburg V, Schirmer SH. Oral Anticoagulation in Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Apr 27;115(17):287-294. doi: 10.3238/arztebl.2018.0287.
55. Albright RC Jr. Anticoagulating CKD Patients With Atrial Fibrillation: Are We Asking the Right Questions? *Mayo Clin Proc*. 2023 May;98(5):653-654. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.03.010.
56. Sakai T, Motoki H, Fuchida A, et al. Comparison of prognostic impact of anticoagulants in heart failure patients with atrial fibrillation and renal dysfunction: direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists. *Heart Vessels*. 2022 Jul;37(7):1232-1241. doi: 10.1007/s00380-022-02027-w.
57. Welander F. Anticoagulants in Kidney Disease. PhD diss. Ume, Sweden: Ume University; 2023. 85 p.
58. Yao X, Inselman JW, Ross JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Anticoagulants Across Kidney Function in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020 Oct;13(10):e006515. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006515.
59. Harrington J, Carnicelli AP, Hua K, et al. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin Across the Spectrum of Kidney Function: Patient-Level Network Meta-Analyses From COMBINE AF. *Circulation*. 2023 Jun 6;147(23):1748-1757. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062752.
60. Li Y, Wu S, Zhou J, Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024 Apr 29;22(1):40. doi: 10.1186/s12959-024-00608-5.
61. Chantrarat T, Hauythan S. The change of renal functions after nonvitamin K oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Jul 31;35:100844. doi: 10.1016/j.ijcha.2021.100844.
62. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2024;83(1):109-279. doi: 10.1016/j.jacc.2023.08.017.
63. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414. doi: 10.1093/eurheartj/ehae176.
64. Elenjickal EJ, Travlos CK, Marques P, Mavrakanas TA. Anticoagulation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2024;55(2):146-164. doi: 10.1159/000535546.
65. Niehues P, Wolfes J, Wegner FK, Ellermann C, Rath B, Eckardt L. Use of direct oral anticoagulants in patients on chronic hemodialysis: Contemporary appraisal on the role for patients with atrial fibrillation. *Trends Cardiovasc Med*. 2024 Oct;34(7):446-450. doi: 10.1016/j.tcm.2023.11.005.
66. Eikelboom J, Floege J, Thadhani R, Weitz JI, Winkelmayer WC. Anticoagulation in patients with kidney failure on dialysis: factor XI as a therapeutic target. *Kidney Int*. 2021 Dec;100(6):1199-1207. doi: 10.1016/j.kint.2021.08.028.
67. Welander F, Renlund H, Sjölander A. Risk factors for major bleeding in patients with atrial fibrillation and CKD G3-G5D on oral anticoagulants. *Clin Kidney J*. 2024 Jul 5;17(8):sfae206. doi: 10.1093/ckj/sfae206.
68. Barnes GD, Wright Nunes JA. Stroke prevention in atrial fibrillation with chronic kidney disease: a delicate balance of efficacy and safety considerations. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Mar 15;8(2):102370. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102370.
69. Kyriakoulis I, Adamou A, Stamatiou I, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and end-stage renal disease on hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2024 Jan;119:45-52. doi: 10.1016/j.ejim.2023.08.020.
70. Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jan 28;75(3):273-285. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.059.
71. Ballegaard ELF, Olesen JB, Kamper AL, et al. Oral anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation and advanced kidney disease. *Res Pract Thromb Haemost*. 2024 Feb 15;8(2):102350. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102350.
72. Kim DG, Kim SH, Park SY, et al. Anticoagulation in patients with end-stage kidney disease and atrial fibrillation: a national population-based study. *Clin Kidney J*. 2024 Feb 13;17(2):sfae029. doi: 10.1093/ckj/sfae029.
73. Sinha T, Mayow AH, Abedin TT, et al. Comparison of Effectiveness and Safety of Direct-Acting Oral Anticoagulants and Vitamin K Agonists in Patients With Atrial Fibrillation and End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2024 Apr 2;16(4):e57447. doi: 10.7759/cureus.57447.
74. Vallini V, Andreini R, Sibilia G, et al. Warfarin-induced calciphylaxis-related skin ulceration in patients with end-stage renal disease: case report and literature review. *Journal of Wound Care*. 2024;33(8):13. doi: 10.12968/jowc.2022.0218.
75. Rupinder K, Sindhu Y, Saikiran M, Bhoomi S, Nowoghomwenma IC. A Difficult Case of Calciphylaxis: Continuous Warfarin Use in a Patient with Calciphylaxis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(10 Suppl):10.1681/ASN.20242mq9jr6z.
76. Alasmari MM, Alsheikh MY, Metwali HH. Successful Treatment Using Apixaban in a Patient on Hemodialysis with Uremic Calciphylaxis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 Oct 28;15:2329-2333. doi: 10.2147/CCID.S382503.
77. Chen C, Cao Y, Zheng Y, et al. Effect of Rivaroxaban or Apixaban in Atrial Fibrillation Patients with Stage 4-5 Chronic Kidney

Disease or on Dialysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021 Apr;35(2):273-281. doi: 10.1007/s10557-021-07144-8.

78. Chandrasegaram A, Peters CD. The use of non-vitamin K oral anticoagulants in dialysis patients-A systematic review. *Semin Dial.* 2022 Nov;35(6):463-480. doi: 10.1111/sdi.13098.

79. Law MM, Tan SJ, Wong MCG, Toussaint ND. Atrial Fibrillation in Kidney Failure: Challenges in Risk Assessment and Anticoagulation Management. *Kidney Med.* 2023 Jun 19;5(9):100690. doi: 10.1016/j.xkme.2023.100690.

80. Kessler A, Kolben Y, Puris G, et al. Direct Oral Anticoagulants in Special Patient Populations. *J Clin Med.* 2023 Dec 29;13(1):216. doi: 10.3390/jcm13010216.

81. Weber J, Olyaei A, Shatzel J. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with chronic renal insufficiency: A review of the literature. *Eur J Haematol.* 2019 Apr;102(4):312-318. doi: 10.1111/ejh.13208.

82. Fu EL, Desai RJ, Paik JM, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Warfarin or Rivaroxaban Versus Apixaban in Patients With Advanced CKD and Atrial Fibrillation: Nationwide US Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2024 Mar;83(3):293-305.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.08.017.

83. Mavrakanas TA, Garlo K, Charytan DM. Apixaban versus No Anticoagulation in Patients Undergoing Long-Term Dialysis with Incident Atrial Fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug 7;15(8):1146-1154. doi: 10.2215/CJN.11650919.

84. Reinecke H, Engelbertz C, Bauersachs R, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Apixaban With the Vitamin K Antagonist Phenprocoumon in Patients on Chronic Hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 Study. *Circulation.* 2023 Jan 24;147(4):296-309. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779.

85. Jain N, Reilly RF. Clinical Pharmacology of Oral Anticoagulants in Patients with Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb 7;14(2):278-287. doi: 10.2215/CJN.02170218.

86. Goto S, Haas S, Ageno W, et al.; GARFIELD-VTE Investigators. Assessment of Outcomes Among Patients With Venous Thromboembolism With and Without Chronic Kidney Disease. *JAMA*

Netw Open. 2020 Oct 1;3(10):e2022886. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22886.

87. Zhan Y, Fu X, Bi W, Li G. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2024 Dec;46(2):2431149. doi: 10.1080/0886022X.2024.2431149.

88. Singh J, Khadka S, Solanki D, et al. Pulmonary embolism in chronic kidney disease and end-stage renal disease hospitalizations: Trends, outcomes, and predictors of mortality in the United States. *SAGE Open Med.* 2021 Jun 3;9:20503121211022996. doi: 10.1177/20503121211022996.

89. Becattini C, Bauersachs R, Maraziti G, et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica.* 2022 Jul 1;107(7):1567-1576. doi: 10.3324/haematol.2021.279072.

90. Mor n LO, Mateo FJP, Balanyà RP, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024 Nov;26(11):2877-2901. doi: 10.1007/s12094-024-03605-2.

91. Cohen AT, Noxon V, Dhamane AD, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants among patients with venous thromboembolism and active cancer who also had prior bleed or prior renal disease. *Curr Med Res Opin.* 2024 Mar;40(3):545-553. doi: 10.1080/03007995.2024.2313092.

92. Farge D, Frere C, Connors JM, et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022 Jul;23(7):e334-e347. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.

Отримано/Received 12.02.2025

Рецензовано/Revised 23.03.2025

Прийнято до друку/Accepted 27.03.2025

Information about authors

I.A. Paliienko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-9939-7316>
O.V. Karpenko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8952-8482>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contribution. I.A. Paliienko — conceptualization, collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing the text; O.V. Karpenko — collection and processing of material, analysis of the data obtained, writing the text.

I.A. Paliienko, O.V. Karpenko
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Use of direct oral anticoagulants in kidney diseases

Abstract. The literature review analyzes current data on the pharmacokinetics, pharmacodynamics of direct oral anticoagulants, their use in nephrotic syndrome, at different stages of chronic kidney disease complicated by atrial fibrillation,

venous thrombosis, and in comorbid oncological pathology.

Keywords: direct oral anticoagulants; apixaban; dabigatran; edoxaban; nephrotic syndrome; rivaroxaban; thromboembolism; thrombosis; chronic kidney disease