



Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis

Scientific and Practical, Medical Journal

Founders:

- State Institution «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»
- National Kidney Foundation of Ukraine

ISSN 2304-0238;

eISSN 2616-7352

Journal homepage: <https://ukrjnd.com.ua>

Research Article

I. Dudar¹, I. Mykhaloiko²

doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06

Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients

¹SI «Institute of Nephrology of the National Academy of Medical Sciences», Kyiv, Ukraine

²SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ivano-Frankivsk, Ukraine

Citation:

Citation: Dudar I, Mykhaloiko I. Anticoagulant and antiplatelet therapy for chronic kidney disease patients. Ukr J Nephrol Dial. 2020;2(66):40-46. doi: 10.31450/ukrjnd.2(66).2020.06

Abstract. *Despite recent advances in nephrology, the problem of inhibition of progression of chronic kidney disease (CKD) remains to be completely unresolved. According to current medical statistics, kidney disease is found in 10% of adults population worldwide and requires treatment with renal replacement therapy.*

CKD patients are at high risk of thromboembolic events and bleeding. Uremic toxins, anemia, as well as hemo- and peritoneal dialysis affect blood clotting, platelet function and platelet interaction with the vascular wall. The stages of CKD 2-3a are associated with a 2.5-fold increase in the risk of thromboembolic complications, while in patients with CKD 3b-4 stages, the risk increases 5.5 times.

The delicate balance between the risk of thromboembolic complications and bleeding is a critical issue for CKD patients.

The current pharmacological market offers a wide range of antiplatelet agents and anticoagulants. Our review presents the possibility of using, advantages and disadvantages of anticoagulants and antiplatelet agents in the treatment of CKD patients as well as the prospects for further research.

Keywords: *chronic kidney disease, hemostasis, thromboembolic complications, treatment, antiplatelet agents, anticoagulants.*

Conflict of interest statement: the authors declared no competing interests.

© I. Dudar, I. Mykhaloiko, 2020.

Correspondence should be addressed to Iryna Mykhaloiko: iralisn@gmail.com

Article history:

Received November 07, 2019

Received in revised form
November 19, 2019

Accepted December 28, 2019



©Дудар І. О., Михайлоко Ш. С., 2020

УДК: 616.61- 036.12-082

І.О. Дудар¹, І.С. Михалойко²

Антикоагулянтна та антиагрегантна терапія хворих на хронічну хворобу нирок

¹ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м.Київ,Україна

²ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Резюме. Незважаючи на досягнення нефрології, проблема гальмування прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається не вирішеною. За статистичними даними, на хронічну хворобу нирок хворіють щонайменше 10 % дорослого населення світу.

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотеч. Уремічні токсини, анемія, а також гемо- та перитонеальний діаліз впливають на згортання крові, функцію тромбоцитів та взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою. У хворих на ХХН II-III ст. ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 разів, а IIIб-IV ст ХХН – у 5,5 разів.

Хиткий баланс між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є складною проблемою лікування пацієнтів з ХХН.

Фармакологічний ринок пропонує велику кількість різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних лікарських засобів.

Ця робота присвячена аналізу доцільності застосування, переваг та недоліків цих лікарських засобів для лікування хворих на ХХН.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, гемостаз, тромбоемболічні ускладнення, лікування, антиагреганти, антикоагулянти.

Вступ. Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невинно прогресуючий перебіг, значно підвищує частоту летальних наслідків незалежно від причин загалом, і особливо від кардіоваскулярних ускладнень зокрема. ХХН збільшує тривалість перебування в стаціонарі, погіршує якість життя, потребує пожиттєвого спостереження і лікування. ХХН займає 3-тє місце після СНІДу і цукрового діабету за кількістю втрачених років життя через передчасну смертність [1].

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотечі. Уремічні токсини, анемія, а також методи ниркової замісної терапії впливають на згортання крові, функцію тромбоцитів та взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою [2]. У хворих на ХХН II-III ст. ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 рази, в той час як у разі IIIб-IV ст ХХН – у 5,5 разів [3].

Рівень первинного/вторинного венозного тромбозу за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) 60–89 мл/хв. становить 0,7/1,2, а за ШКФ 15–59 мл/хв. – 2,0/2,5 порівняно з 0,6/0,8 на 1000 осіб у пацієнтів без ниркової недостатності [4].

За наявності ХХН досягнення балансу між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є непростим завданням з наступних причин: пацієнти із термінальною стадією ХХН як правило включаються до контрольованих рандомізованих досліджень, тому мало даних про ефективність і безпеку антикоагулянтів та антиагрегантів у цих хворих [6]; відсутні шкали тромбоемболічного та геморагічного ризику, які б адекватно визначали індивідуальний ризик [7]; існують фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості, пов'язані зі зниженням ШКФ та взаємодією з іншими лікарськими засобами, що вимагає індивідуалізації призначення та коригування терапевтичної дози антикоагулянтів та антиагрегантів [8, 9]; немає єдиної думки щодо рекомендацій з виконання антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, особливо для ХХН IV-V ст. [10].

Сучасний фармакологічний ринок пропонує багато різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних засобів. У цій роботі ми проаналізували їх переваги і недоліки у лікуванні хворих на ХХН, використовуючи класифікацію АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) лікарських засобів.

Ефективність застосування антиагрегантів у хворих на ХХН (АТС-шифр В01А). У 2013 році був опублікований Кокранівський огляд присвячений застосуванню антиагрегантів у хворих на ХХН. Даний огляд включав 50 досліджень (27 139 учасників). 44 дослідження (21 460 учасників) порівнювали антиагрегант з плацебо і шість досліджень (5679

Михалойко Ірина Степанівна
iralisn@gmail.com

учасників) безпосередньо порівнювали один антиагрегант з іншим. У порівнянні з плацебо антиагреганти знижували ризик тромбоемболічних подій (28 досліджень; 0,87, 95% ДІ 0,76 - 0,99), серцево-судинну смертність (19 досліджень; 0,89, 95% ДІ 0,70-1,12). Антиагрегантні препарати підвищують ризик великих кровотеч (27 досліджень; 1,33, 95% ДІ 1,10 до 1,65) і незначних кровотеч (18 досліджень; 1,49, 95% ДІ 1,12-1,97). Мета-регресійний аналіз не показав відмінностей у відносній користі або шкоді від лікування за типом антиагреганта (ризик загальної смертності, інфаркту міокарда або великих кровотеч) або стадією ХХН. Наявні обмежені дані для прямих порівнянь антиагрегантів для первинної профілактики або ризику прогресування ХХН. Автори дійшли висновків, що антиагрегантні засоби зменшують виникнення трмбоемболічних подій у хворих на ХХН, але збільшують великі кровотечі. Ризики можуть перевищувати користь серед людей із низьким рівнем ризику розвитку серцево-судинних подій. Потрібні дослідження, які порівнюють один антиагрегант з іншим, щоб визначити найкраще лікування для хворих на ХХН з метою профілактики тромбоемболічних подій [11].

У 2012 році був опублікований Кокранівський огляд присвячений вивчення ефективності лікування та доцільності застосування пентоксифіліну (pentoxifylline) у хворих на діабетичну нефропатію (ДН). Цей систематичний огляд включав 17 досліджень, в яких взяли участь 991 хворих. Дослідження проводились у Китаї (п'ять досліджень), Мексиці (чотири дослідження), Іспанії (три дослідження), Італії (два дослідження), Туреччині, Бразилії та Ірані (по одному дослідженню у кожній країні) та є репрезентативними для широкого кола расових, культурних та соціальних груп. Результати виявили, що: у порівнянні з плацебо, пентоксифілін знижує рівень креатиніну, мікроальбумінурію та явну протеїнурію у пацієнтів із ДН. Пентоксифілін не відрізнявся від плацебо щодо поліпшення кліренсу креатиніну. Однак більшість досліджень були погано зареєстровані, невеликі та методологічно невдалі. Доказів на підтримку застосування пентоксифіліну для ДН було недостатньо для розробки рекомендацій щодо його застосування у цій популяції пацієнтів [12].

У 2019 році був проведений системний метааналіз присвячений визначенню ефективності антиагрегантної терапії у хворих на ХХН. Систематичний огляд та мета-аналіз показав, що антиагрегантна терапія призводить до значного зниження (на 15%) розвитку великих серцево-судинних подій і незначного зниження протеїнурії, порівняно з плацебо або групою контролю з базовою терапією. Для хворих на ХХН IV-V ст. антиагрегантні засоби майже вдвічі зменшили шанси на порушення судинного доступу. Ці сприятливі ефекти були досягнуті ціною значного збільшення ускладнень кровотечею, включаючи великі та незначні крово-

течі. Однак чистий абсолютний ефект показав, що користь переважає ризик кровотечі [13].

Аспірин (aspirin) – антиагрегант, який найбільш часто використовується при ХХН. Він пригнічує ЦОГ-1 і зменшує вироблення тромбоксану тромбоцитами. Антитромбоцитарний ефект дипіридамолу (dipyridamole) опосередковується за допомогою інгібування фосфодіестерази. Дипіридамол – слабкий антиагрегантний засіб та його ефекти посилюються при одночасному застосуванні з низькою дозою аспірину [14].

Цилостазол (cilostazol) – це новий інгібітор фосфодіестерази, який інгібує агрегацію тромбоцитів, індуковану колагеном і покращує функцію ендотеліальних клітин. Цилостазол є потужним антиагрегантом і його призначення може бути особливо доречним у хворих на ХХН, у яких дисфункція клітин ендотелію призводить до порушення антитромбогенної активності судинної стінки [13]. У 2018 році були опубліковані результати когортного дослідження, яке вивчало вплив цилостазолу в комбінації з інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) на функціональні показники нирок. В дослідження було включено 5505 пацієнтів з ХХН I-II ст. З часом ШКФ знижувалася у більшості пацієнтів, але зниження було достовірно меншим у пацієнтів групи, що отримувала цилостазол (0,80; 95% ДІ 0,66-0,98), що дало можливість дослідникам зробити висновок, що лікування цилостазолом в поєднанні з іАПФ або БРА гальмує прогресування ХХН [15].

Сучасні аспекти застосування нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярних гепаринів (НМГ) та гепариноїдів у хворих на ХХН (АТС-шифр В01АВ). У минулому НФГ були антикоагулянтами вибору для пацієнтів із ХХН через незалежність їх дозування від ШКФ. Однак сьогодні НМГ і гепариноїди значною мірою замінили використання НФГ через меншу кількість випадків тромбоцитопенії та кровотеч. У зазначених препаратах успішно поєднуються такі ефекти як антитромботичний, антикоагулянтний і ліпідознижуючий втім, як і в НФГ. Однак цим антикоагулянтам притаманний також ряд інших важливих властивостей, які вигідно відрізняють їх від НФГ [16]. Модифікуванням молекулярної маси пояснюються низький зв'язок НМГ з ендотелієм судин, білками плазми (фактором Віллебранда, фібронектином, глікопротеїнами) і тромбоцитарним фактором 4, тому на відміну від НФГ, НМГ значно довше циркулюють в крові і викликають більший антитромботичний ефект [17]. Не менш важливі і протизапальні ефекти цих препаратів: пряме пригнічення еластази і тканинних макрофагів, гальмування хемотаксису нейтрофілів, активності мієлопероксидази, лізосомальних протеаз, вільних радикалів, функції Т лімфоцитів і комплемента [18].

Сприяє широкому застосуванню НМГ і гепариноїдів в клініках також їх антимітогенна і антипроліферативна дія на гладкомязеві клітини судин, здатність знижувати в'язкість крові. Інша їх якісна відмінність полягає в тому що при підшкірному введенні в низьких і помірних дозах вони слабо впливають на загальні коагуляційні тести (активованій частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ); тромбіновий час (ТЧ). В зв'язку з цим не потрібно щоденного моніторингу за їх дією [8]. НМГ переважно елімінуються нирками, тому необхідна корекція їх дози при ХХН IV-V ст. [19]. Для корекції дози рекомендується контролювати рівень анти-Ха. Еноксапарин (enoxaparin) найчастіше застосовується з усіх НМГ. Схема 1 мг/кг рекомендується при ХХН IV-V ст. Немає даних для дальтепарину (dalteparin) та тинзапарину (tinzaparin) при ХХН IV-V ст., тому бажано уникати їх прийому на цих стадіях [20].

Експериментальні дані показують, що сулодексид (sulodexide) та інші гепариноїди сприятливо впливають на рівень протеїнурії при ХХН, проте ряд клінічних досліджень із застосуванням цих препаратів дав суперечливі результати. Механізми нефропротекції сулодексида були предметом багатьох досліджень, оскільки цілком очевидно, що їх осмислення призведе до раціонального використання нових лікарських засобів при ниркових хворобах [21].

Гіпотеза, яку висунув Olson, що захисний ефект, який здійснює сулодексид обумовлений механічним відновленням негативного заряду базальної мембрани клубочків, виявилася мало ймовірною [22]. Сулодексид інгібує проліферацію мезангіальних клітин *in vitro* та на тваринних моделях. Спираючись на деякі з цих спостережень, Coffey and Karnovsky запропонували теорію, що сулодексид уповільнює прогресування клубочкових захворювань, замінюючи втрачений ендогенний гепаран сульфат, тим самим відновлюючи нормальну проліферацію клітин клубочків. Однак це не єдиний механізм, оскільки є ряд експериментальних досліджень, які демонструють позитивний ефект сулодексида у лікуванні ДН, в якій відсутні дані про проліферацію мезангіальних клітин [23]. Власне, при експериментальному діабеті та *in vitro*, сулодексид нормалізує сульфатацію та синтез протеогліканів [24]. Цікаво, що сулодексид запобігає розширенню екстрацелюлярного матриксу нирках та відкладенню колагену III та IV типу [21].

Хоча експериментальні дані дуже цікаві та переконливі, особливо у неімунологічних моделях, немає переконливих доказів, що підтверджують ефективність використання сулодексида при захворюваннях нирок у людей. При гострому та хронічному гломерулонефриті проведена невелика кількість досліджень [25], на жаль, деякі з них – без морфологічного контролю. Багато досліджень

присвячених ефективності сулодексида при ДН. На початку ДН сукупність даних свідчить про те, що він має протиальбумінуричну активність, але на жаль недостатньо тривалих досліджень про вплив сулодексида на перебіг ДН при зниженні ШКФ [26].

У 2010 році був проведений Кокранівський огляд присвячений ефективності НФГ і гепариноподібних речовин у хворих на ДН. У ньому були наведені дані, що гепарин може запобігати альбумінурії та потовщенню базальної мембрани клубочків у шурів з індукованим діабетом (Gambaro 1992), а сулодексид може ефективно знижувати швидкість виведення альбуміну з сечею та запобігати потовщенню базальної мембрани клубочків у шурів з індукованим діабетом (Shu 2009). Паралельно з цими експериментальними дослідженнями клінічні дослідження також продемонстрували кілька позитивних ефектів НФГ та гепариноподібних речовин (НМГ, гепариноїди) на затримку прогресування діабетичної нефропатії (Achour 2005; Gambaro 2002; Solini 1997; Tamsma 1996; Van der Pijl 1997; Van der Pijl 1999). Однак, чи можуть НФГ та гепариноподібні речовини запобігти появі ДН і чи рекомендувати їх до рутинного використання для первинної профілактики ДН досі невідомо. Небагато досліджень спостерігали початок мікроальбумінурії у хворих на діабет. Більшість досліджень (таких як Achour 2005; Li 2007) роблять акцент на впливі гепарину та гепариноподібних речовин на прогресування від мікро- до макроальбумінурії або регресії від мікро- до нормоальбумінурії [27].

У 2011 році був проведений Кокранівський огляд присвячений не імуносупресивній терапії IgA нефропатії. В ньому описано 5 досліджень (152 учасники) присвячених ефективності антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у хворих з IgA нефропатією. Три з п'яти досліджень підтвердили ефективність застосування антиагрегантів і антикоагулянтів у терапії IgA нефропатії. Cheng у 1998 році та Frasca у 1997 році порівнювали ефективність застосування комбінації антикоагулянту і стероїду проти монотерапії стероїдом. Єдиним значущим результатом було зниження протеїнурії при застосуванні комбінованої терапії порівнянні з монотерапією (1 дослідження, 30 учасників: добова протеїнурія -0,50 г / 24 год, 95% ДІ -0,89 до -0,11). Yoshikawa у 2006 році повідомив, що комбінована терапія (цитостатик, стероїдний гормон, антикоагулянт) можуть затримати ремісію протеїнурії порівняно з монотерапією стероїдними гормонами (1 дослідження, 78 учасників). В інших 2 дослідженнях результати були без достовірної різниці [28].

Сучасні аспекти використання пероральних антикоагулянтів у хворих на ХХН (АТС-шифр В01АА; В01АЕ). Пероральні антикоагулянти (ПА), що застосовуються при ХХН, не відрізняються від

застосовуваних в загальній практиці і представлені антагоністами вітаміну К та прямими пероральними антикоагулянтами (ППА) [29].

Антагоністи вітаміну Кшироко використовуються, незважаючи на високі ризики кровотеч. Крім того, на реакцію на варфарин (warfarin) впливають дієтичні правила, волемічні зміни, зміни в метаболізмі та дефіцит вітаміну К. Для запобігання ризику кровотечі потрібно в середньому зменшити дозу варфарину на 10 % у пацієнтів із ШКФ від 30 до 59 мл/хв/1,73 м² та на 19 % у тих, хто має ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м², щоб підтримувати міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС) ≤ 3 [30].

Особливим аспектом використання варфарину є ризик гострої ниркової недостатності при порозі МНС > 3, відоме як нефропатія, викликана варфарином. Вона визначається як необгрунтоване підвищення рівня креатиніну в сироватці крові ≥ 0,3 мг/дл протягом 7 днів при МНС > 3 у пацієнта, який отримував варфарин. Субстратом є гломерулярні крововиливи та тубулярна непрохідність з еритроцитарними циліндрами. Дана нефропатія частіше зустрічається при існуючій ХХН [31].

Зрештою, особливою проблемою є відносини між варфарином – судинною кальцифікацією – зниженням функції нирок. Варфарин пригнічує синтез вітаміну К, що опосередковано гальмує матриксний білок G1a, таким чином сприяючи кальцифікації судин та кальцифікації. Прогресування ниркових судинних кальцифікатів пов'язане зі зниженням ниркової функції та підвищенням геморагічного та тромбоемболічного ризику [32].

Американська асоціація серця, Американське товариство кардіології та серцевого ритму рекомендують варфарин на всіх стадіях ХХН. Канадські рекомендації віддають перевагу варфарину при ХХН IV стадії, а настанови Європейського товариства з кардіології не дають конкретної інформації з призначення ПА на будь-якій стадії ХХН [33].

ППА мають ряд очевидних переваг, однак у разі порушення функції нирок їх використання потребує корекції дози, оскільки вони мають високий ступінь ниркового кліренсу. Існують рекомендації щодо дозування ППА у хворих на ХХН на основі клінічних випробувань (дабігатран (dabigatran) – RE-LY, ривароксабан (rivaroxaban) – ROCKET-AF, апіксабан (apixaban) – ARISTOTLE, едоксабан (edoxaban) – ENGAGE-AF TIMI) [8]. Дані дослідження спрямовані на порівняння ефективності ППА і варфарину у хворих на ХХН I-III ст. показали, що ППА є ефективними для зменшення тромбоемболічних подій, а також епізодів кровотечі порівняно з варфарином. Проте, пацієнти зі ШКФ < 30 мл/хв були виключені з досліджень RE-LY, ROCKET AF та ENGAGE-AF. А пацієнти зі ШКФ < 25 мл/хв були виключені з дослідження ARISTOTLE. Отже, були розроблені рекомендації

щодо застосування прямих ППА для ХХН I-III ст. та рекомендовано адаптацію дози на основі випробування [10, 34].

Нещодавно опублікований метааналіз, який порівнював лікування з дабігатраном, ривароксабаном, едоксабаном та апіксабаном у 14 000 пацієнтів із фібриляцією передсердь та ХХН I-III ст. за аналізом ефективності та безпеки відповідно. У цій групі пацієнтів, використання ППА було пов'язане зі значним зменшенням тромботичних подій разом із покращенням безпеки щодокровотеч порівняно з варфарином. З точки зору комбінованої ефективності та безпеки, апіксабан та едоксабан були кращими порівняно з дабігатраном та ривароксабаном [35, 36].

На сьогодні тривають кілька рандомізованих досліджень, які порівнюють ефективність та безпеку ППА та варфарину у хворих з фібриляцією передсердь та ХХН IV-V ст., а також дослідження, зосереджені на ефективності ППА у діалітичних хворих (пероральна антикоагуляція у хворих на гемодіалізі – AVKDIAL, порівняння апіксабану та варфарину у пацієнтів з фібриляцією передсердь та ХХН V ст. – AXADIA, оцінки антикоагуляційної терапії у хворих з фібриляцією передсердь, які лікуються гемодіалізом – RENAL-AF) [10, 37].

Обговорення. Залишається багато відкритих питань щодо антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у популяціях із ХХН, які можуть допомогти створити основу для майбутніх досліджень. Залишається складним визначення переваг та ризиків антиагрегантної і антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ХХН, індивідуалізована оцінка має бути обов'язковою. Потрібна цілісна система оцінки ефективності і моніторингу антиагрегантної і антикоагулянтної терапії. Майбутні дослідження щодо порівняння антиагрегантних і антикоагулянтних препаратів необхідні для висвітлення, чи існують важливі відмінності у можливостях профілактики великих тромботичних подій та ризику кровотечі, а також щодо дозової, типової чи комбінованої схем. Також, безумовно необхідні дослідження щодо впливу антиагрегантів і антикоагулянтів на прогресування ХХН.

Пацієнти з ХХН часто потребують антикоагулянтної терапії, але докази рандомізованих контрольованих досліджень, що підтверджують високу ефективність ППА включають пацієнтів тільки з ХХН I-III ст., тому слід уникати застосування ППА при ХХН IV-V ст. Незважаючи на те, що антагоністи вітаміну К мають ряд недоліків, їх головна перевага полягає в тому, що їх можна використовувати і при ХХН IV-V ст. Варфарин залишається препаратом першої лінії при термінальній ХХН.

НФГ можна використовувати безпечно у хворих з ХХН, при цьому НМГ можуть накопичуватися у пацієнтів зі зниженою функцією нирок, тому їх призначення при ХХН IV-V ст. потребує корекції дози.

Існує ряд переконливих експериментальних доказів ефективності використання гепариніду сулодексиду при захворюваннях нирок, проте недостатньо хорошої якості довготривалих досліджень у людей.

Загалом хворі на ХХН, зокрема ті, хто має середній та тяжкий ступінь ХНН, потребують чітких показань до антикоагулянтної або антиагрегантної терапії – необхідна відповідна адаптація дози, а також регулярний моніторинг функції нирок та ефективності терапії.

Висновки. Розуміння характеру і вираженості змін показників системи гемостазу у хворих на ХХН дозволить своєчасно застосовувати антиагрегантну та антикоагулянтну терапію. З одного боку, монотерапія або комбінація з гормонами/цитостатиками може впливати на перебіг гломерулопатій,

у тому числі і ДН (перш за все на рівень протеїнурії), з другого – на темпи прогресування ХХН і, у той же час, сприяти профілактиці кардіоваскулярних ускладнень, рівень яких значно перевищує аналогічний у загальній популяції.

Безумовно необхідні проспективні рандомізовані дослідження з великою кількістю учасників для визначення найбільш ефективної і безпечної терапії антикоагулянтами і антиагрегантами у хворих на ХХН, розробки шкали індивідуального ризику та критеріїв ефективності застосовуваної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про внесок кожного автора.
І.О. Дудар: концепція та керівництво роботою;
І.С. Михалойко: підбір та аналіз літературних джерел, написання статті.

Література:

1. *Kolesnyk M.* Innovative directions of CKD prevention and treatment. *Ukr JNephrol Dial.* 2019;1(61):3-12. doi: 10.31450/ukrjnd.1(61).2019.01 [In Ukrainian].
2. *Pavord S, Myers B.* Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2011; 25: 271-278. doi: 10.1016/j.blre.2011.07.001
3. *Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al.* Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1449-1454. DOI:10.1111/jth.12652
4. *Folsom A, Lutsey P, Astor B et al.* Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010;25: 3296-3301. doi: 10.1093/ndt/gfq179
5. *Hughes S, Szeki I, Nash M, Thachil J.* Anticoagulation in chronic kidney disease patients – the practical aspects. *Clin Kidney J.* 2014;7:442-449. doi: 10.1093/ckj/sfu080
6. *Lutz J, Jurk K.* Antiplatelet Agents and Anticoagulants in Patients with Chronic Kidney Disease – from Pathophysiology to Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(9): 1366-1376. doi:10.2174/1381612822666161205112156.
7. *Saheb Sharif-Askari F., Syed Sulaiman S., Saheb Sharif-Askari N.* Anticoagulation Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:101-114. doi: 10.1007/5584_2016_109
8. *Sciascia S, Radin M, Schreiber K, et al.* Chronic kidney disease and anticoagulation: from vitamin K antagonists and heparins to direct oral anticoagulant agents. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(8): 1101–1108, doi: 10.1007/s11739-017-1753-2.
9. *Wilke T, Wehling M, Amann S, Bauersachs RM, Bottger B.* Renal impairment in patients with thromboembolic event: prevalence and clinical implications. A systematic review of the literature. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(17):e166–e174. doi: 10.1055/s-0041-103168.
10. *Lutz J, Jurk K, Schinzel H.* Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017; 10: 135–143, doi: 10.2147/ijnrd.s105771.
11. *Di Micco M, Palmer S, Craig J et al.* Cochrane Database of Systematic Reviews Antiplatelet agents for chronic kidney disease Cochrane Systematic Review. Intervention Version published: 28 February 2013 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub2>
12. *Pentoxifylline for diabetic kidney disease* Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 15 February 2012 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006800.pub2>
13. *Su X, Yan B, Wang L et al.* Effect of antiplatelet therapy on cardiovascular and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 309. doi: 10.1186/s12882-019-1499-3
14. *Jain N, Hedayati S, Sarode R et al.* Antiplatelet Therapy in the Management of Cardiovascular Disease in Patients with CKD: What Is the Evidence? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:665–674. doi: 10.2215/CJN.06790712
15. *Noh Y, Lee J, Shin S et al.* Effects of cilostazol and renin-angiotensin system (RAS) blockers on the renal disease progression of Korean patients: a retrospective cohort study. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):160-168. doi: 10.1007/s11096-017-0578-4.
16. *Dager WE, Kiser TH.* Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17(5):420–427. doi: 10.1053/j.ackd.2010.06.002.

17. *Lim W, Dentali F.* Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of internal medicine.* 2006; 144(9):673-84. doi: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011.
18. *Pai M, Adhikari N, Ostermann M et al.* Low-molecular-weight heparin venous thromboprophylaxis in critically ill patients with renal dysfunction: A subgroup analysis of the PROTECT trial. *PLoS One.* 2018 Jun 1;13(6):e0198285. doi: 10.1371/journal.pone.0198285
19. *Hoffmann P, Keller F.* Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):757–765. doi: 10.1007/s00228-011-1149-6.
20. *Brophy DF, Sica DA.* Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2007; 30(11): 991–994. doi:10.2165/00002018-200730110-00001.
21. *Masola V, Zaza G, Gambaro G.* Sulodexide and glycosaminoglycans in the progression of renal disease *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:74–79. doi: 10.1093/ndt/gft389.
22. *Coffey AK, Karnovsky MJ.* Heparin inhibits mesangial cell proliferation in habu-venom-induced glomerular injury. *Am J Pathol [Internet].* 1985; 120: 248–255. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1887836/>
23. *Burg M, Ostendorf T, Mooney A et al.* Treatment of experimental mesangioproliferative glomerulonephritis with non-anticoagulant heparin: therapeutic efficacy and safety. *Lab Invest [Internet].* 1997; 76: 505–516. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111513>
24. *Stryzhak V, Hranchak M, Babych N.* Klinichniy dosvid upovilnennia tempiv prohresuvannia hlomerulopatii na pochatkovii stadii khronichnoi nyrkovoi nedostatnosti za dopomohoiu vykorystannia sulodeksydu. Aktualni problemy nefrolohii. 2003;9:184-187. [In Ukrainian].
25. *Yung S, Chau MK, Zhang Q et al.* Sulodexide decreases albuminuria and regulates matrix protein accumulation in C57BL/6 mice with streptozotocin-induced type I diabetic nephropathy. *PLoS One.* 2013; 8: 545-551. doi: 10.1371/journal.pone.0054501.
26. Heparin and related substances for preventing diabetic kidney disease *Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 08 September 2010.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005631.pub2>
27. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy *Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 16 March 2011.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003962.pub2>
28. *Klil-Drori AJ, Tagalakis V.* Direct oral anticoagulants in end-stage renal disease. *Semin Thromb Hemost.* 2018; 44(4): 353–363. doi: 10.1055/s-0037-1621715.
29. *Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al.* Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(5):823-831. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.023.
30. *Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J.* Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2015;14(3):461-467. doi: 10.1111/jth.13229.
31. *Jain N, Reilly RF.* Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(2): 278-287. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.02170218>.
32. *Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al.* Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K antagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:431-442. doi: 10.1681/ASN.2013040361.
33. *Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al.* Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
34. *Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH.* Atrial fibrillation and thromboembolism in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1452-1464. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.057.
35. *Bhatia HS, Hsu JC, Kim RK.* Atrial fibrillation and chronic kidney disease: a review of options for therapeutic anticoagulation to reduce thromboembolism risk. *Clin Cardiol.* 2018;41:1395-1402. doi: 10.1002/clc.23085.
36. *Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ.* Evaluation of dose-reduced direct oral anticoagulant therapy. *Am J Med.* 2016;129:1198-1204. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.05.041.