

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра внутрішньої медицини

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИАГРЕГАНТІВ У ХВОРИХ НА
ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

Виконав: здобувач вищої освіти V курсу,
3 групи фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація, промислова
фармація, спеціалізація 226.01 Фармація
денна форма здобуття вищої освіти
ПУЮ Валентин Іванович

Керівник: професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини,
доктор медичних наук,
ЗУБ Лілія Олексіївна

Рецензенти: професор закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини,
доктор медичних наук,
ВОЛОШИНА Лариса Олександрівна
Доцент закладу вищої освіти
кафедри внутрішньої медицини,
кандидат медичних наук,
КУЛАЧЕК Вероніка Тарасівна

До захисту допущено
протокол № 25 від 28.05.2025 р.
засідання кафедри внутрішньої медицини
Завідувач кафедри _____ проф. Олександр ФЕДІВ

Чернівці – 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	4
Розділ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Стан проблеми застосування антиагрегантів в нефрології сьогодні.....	7
1.2. Особливості впливу на нирки сучасних антиагрегантних засобів.....	15
Розділ II. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	21
Розділ III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	26
3.1. Характеристика клінічного стану хворих на хронічний гломерулонефрит та їх коагуляційного гомеостазу при поступленні в стаціонар (за даними ретроспективного дослідження).....	26
3.2. Характеристика клінічного стану хворих на хронічний гломерулонефрит та їх коагуляційного гомеостазу на тлі прийому антиагрегантів з різним механізмом дії (за даними ретроспективного дослідження).....	31
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	37
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	53
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	54

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота;

АДФ – аденозиндифосфат;

АТ – артеріальний тиск;

АГ – артеріальна гіпертензія;

БРА – блокатори рецепторів до ангіотензину II;

ГН – гломерулонефрит;

ДН – діабетична нефропатія;

іАПФ – інгібітор аденозинперетворюючого ферменту;

ЛЗ – лікарські засоби;

НС – нефротичний синдром;

ОЦК – об'єм циркулюючої крові;

ПАТ – пригнічення агрегації тромбоцитів;

ПТІ – протромбіновий індекс;

ХГН- хронічний гломерулонефрит;

ХХН – хронічна хвороба нирок;

ЦОГ-1 – циклооксигеназа 1 типу;

ШКТ – шлунково-кишковий тракт;

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

ЯФД - якісні фармакоепідеміологічні дослідження

ВСТУП

Актуальність теми.

Незважаючи на досягнення нефрології, проблема гальмування прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) залишається невирішеною.

За статистичними даними, на хронічну хворобу нирок хворіють щонайменше 10 % дорослого населення світу[12, 18] .

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 [20, 27].

У хворих на ХХН II-IIIa ст. ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 разів, а IIIb-IV ст ХХН – у 5,5 разів. Хиткий баланс між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є складною проблемою лікування пацієнтів з ХХН [11,19] .

Фармакологічний ринок пропонує велику кількість різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних лікарських засобів. Але багато препаратів з цієї групи мають недоліки, побічні ефекти та протипокази до застосування певними категоріями пацієнтів[11,19] .

Особливо необхідним є вивчення диференційованого застосування антиагрегантів, ринок яких наразі поповнений багатьма новими препаратами з різним механізмом дії.

Необхідні подальші дослідження у цьому напрямку з метою аналізу доцільності застосування деяких препаратів, переваг та недоліків цих лікарських засобів для лікування хворих на хронічну хворобу нирок, особливо хронічний гломерулонефрит, тромботичні ускладнення якого можуть спричинити поганий прогноз хвороби, пришвидшити прогресування та розвиток незворотніх ускладнень, а також летальність таких пацієнтів.

Виходячи із вищевказаного нами було означено мету і завдання даного дослідження.

Мета дослідження: обґрунтувати особливості вибору антиагрегантних лікарських засобів у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Завдання дослідження

1. За даними історій хвороб вивчити особливості клінічного перебігу такоагуляційно-агрегаційного стану у хворих на хронічний гломерулонефрит.
2. Оцінити за даними історій хвороб особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок I-II ст.: гломерулонефрит у хворих, які приймали клопідогрель у складі комплексної терапії.
3. Вивчити за ретроспективними даними особливості клінічного перебігу хронічної хвороби нирок I-II ст.: гломерулонефрит у хворих, які приймали пентоксифілін у складі комплексної терапії.
4. Обґрунтувати вибір антиагрегантів для включення за потребою в комплексну терапію хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: гломерулонефрит.

Об'єкт дослідження- хронічна хвороба нирок I-II ст: гломерулонефрит.

Предмет дослідження - обґрунтування вибору антиагрегантів для включення за потребою в комплексну терапію хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: гломерулонефрит.

Методи дослідження

Поставлені завдання вирішувалися із використанням методик ретроспективного аналізу з вивченням анамнестичних даних, клініко-лабораторних даних (добова протеїнурія, біохімічний аналіз крові, вміст в крові креатиніну, гематурія), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), результатів вимірювання АТ та обробка статистичних отриманих даних ретроспективного дослідження обраних історій хвороб пацієнтів.

Наукова новизна отриманих результатів

Вперше проведено порівняльну характеристику впливу препаратів антиагрегантної дії - клопідогрелю та пентоксифіліну на перебіг ХХН I-II ст з

хронічним гломерулонефритом у складі комплексного лікування за даними історій хвороб пацієнтів.

Вперше обгрунтовано особливості та вибір призначення у складі комплексної терапії антиагрегантів клопідогрелю та пентоксифіліну у хворих на ХХН I-II ст. з хронічним гломерулонефритом

Практичне значення отриманих результатів

В результаті проведеного дослідження поглиблено уявлення про особливості прогресування ХХН I-II ст. у хворих на хронічний гломерулонефрит, що дозволило обгрунтувати особливості та вибір призначення у складі комплексної терапії антиагрегантів клопідогрелю та пентоксифіліну.

Структура та обсяг дослідження.

Магістерська кваліфікаційна робота викладена на 62 сторінках комп'ютерного друку і складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 127 джерел переважно зарубіжних авторів.

Розділ I

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1. Стан проблеми застосування антиагрегантів в нефрології сьогодні.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Наявна ХХН має невинно прогресуючий перебіг, що 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 [12,18].

Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень та кровотеч.

Уремічні токсини, анемія, а також методи ниркової замісної терапії впливають на згортання крові, функцію тромбоцитів та взаємодію тромбоцитів із судинною стінкою [2, 6, 13].

У хворих на ХХН II-IIIа стадії ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 рази, в той час як у разі IIIб-IV ст ХХН – у 5,5 разів [97]. Рівень первинного/вторинного венозного тромбозу при 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 [3, 7, 17, 22, 67].

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 [95, 96];

- відсутні шкали тромбоемболічного та геморагічного ризику, які б адекватно визначали індивідуальний ризик [7, 94];
- 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, 29].

Сучасний фармакологічний ринок пропонує багато різноманітних антиагрегантних і антикоагулянтних засобів. Звичайно, варто проаналізувати їх переваги і недоліки у лікуванні хворих на ХХН, використовуючи класифікацію АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) лікарських засобів [15,39].

Існує на сьогодні проаналізований та 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 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 відмінності 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 тромбоемболічних подій у хворих на ХХН, але збільшують великі кровотечі. Ризики можуть перевищувати користь серед людей із низьким рівнем ризику розвитку серцево-судинних подій [21,49].

Потрібні дослідження, які порівнюють один антиагрегант з іншим, щоб визначити найкраще лікування для хворих на ХХН з метою профілактики тромбоемболічних подій [11, 27].

Опублікований Кокранівський огляд присвячений вивченню 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 [8, 26, 95].

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, 24, 33].

У 2019 році був проведений системний мета-аналіз, 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 стадій

антиагрегантні засоби майже вдвічі зменшили шанси на порушення судинного доступу. Ці сприятливі ефекти були досягнуті ціною значного збільшення ускладнень кровотечею, включаючи великі та незначні кровотечі. 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, 22, 49].

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, 33, 41].

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, 66, 79].

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, 34, 43, 68].

Модифікуванням молекулярної маси пояснюється 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.

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, 36, 46, 89].

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 тромбoplastиновий час (АЧТЧ); тромбіновий час (ТЧ). В зв'язку з цим не потрібно щоденного моніторингу за їх дією. НМГ переважно елімінуються нирками, тому необхідна корекція їх дози при ХХН IV-V ст. [19]. Для корекції дози рекомендується контролювати рівень анти-Ха. Еноксапарин (енохарагін) 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, 31, 44].

Експериментальні дані показують, що сулодексид (sulodexide) та інші гепариноїди сприятливо впливають на рівень протеїнуриї при ХХН, проте ряд клінічних досліджень із застосуванням цих препаратів дав суперечливі результати. Механізми нефропротекції сулодексиду були предметом багатьох досліджень, оскільки цілком очевидно, що їх осмислення призведе до раціонального використання нових лікарських засобів при ниркових хворобах [21, 67]. Гіпотеза, яку висунув Olson, що захисний ефект, який здійснює сулодексид обумовлений механічним відновленням негативного заряду-базальної мембрани клубочків, виявилася мало ймовірною [22, 35]. Сулодексид інгібує проліферацію мезангіальних клітин *in vitro* та на тваринних моделях. Спираючись на деякі з цих спостережень, Coffey та Karnovsky запропонували теорію, що сулодексид уповільнює прогресування клубочкових захворювань, замінюючи втрачений ендогенний гепарансульфат, тим самим відновлюючи нормальну проліферацію клітин клубочків. Однак, це не єдиний механізм, оскільки є ряд експериментальних досліджень, які демонструють позитивний ефект сулодексиду у лікуванні ДН, в якій відсутні дані про проліферацію мезангіальних клітин [23, 40]. Власне, при експериментальному діабеті та *in vitro*, сулодексид нормалізує сульфатацію та синтез протеогліканів [24]. Цікаво, що сулодексид запобігає розширенню екстрацелюлярного матриксу в нирках та відкладенню колагену III та IV типу [21, 47]. Хоча експериментальні дані дуже цікаві та переконливі, особливо у неімунологічних моделях, немає переконливих доказів, що підтверджують ефективність використання сулодексиду при захворюваннях нирок у людей. При гострому та хронічному гломерулонефриті проведена невелика кількість досліджень [25, 53], на жаль, деякі з них – без морфологічного контролю. Багато досліджень присвячених ефективності сулодексиду при ДН. На початку ДН сукупність даних свідчить про те, що він має протиальбумінуричну активність, але на жаль недостатньо тривалих досліджень про вплив сулодексиду на перебіг ДН при зниженні ШКФ [26, 38, 43, 64].

У 2015 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 щурів з індукованим діабетом (Gambaro 1992), а сулодексид може ефективно знижувати швидкість виведення альбуміну з сечею та запобігати потовщенню базальної мембрани клубочків у щурів 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. 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 роблять акцент на впливі гепарину та гепариноподібних речовин на прогресування від мікро- до макроальбумінурії або регресії від мікро- до нормоальбумінурії [27, 47]. У 2016 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.

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, 50]. Антагоністи вітаміну К широко 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. Особливим аспектом використання варфарину є ризик гострої ниркової недостатності при порозі МНС $>$ 3, відоме як нефропатія,

викликана варфарином. Вона визначається як необґрунтоване підвищення рівня креатиніну в сироватці крові $\geq 0,3$ 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, 51, 69].

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 кальцифілаксії. Прогресування ниркових судинних кальцифікатів пов'язане зі зниженням ниркової функції та підвищенням геморагічного та тромбоемболічного ризику [32, 38, 79].

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. Варфарин залишається препаратом першої лінії при термінальній ХНН [34, 55, 72].

Існує ряд переконливих експериментальних доказів ефективності використання гепаринної 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 [11,59, 73].

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 [44, 72, 96].

1.3. Особливості впливу на нирки сучасних антиагрегантних засобів.

До «агресивних» методів, що грубо порушують гомеостатичні процеси і призначаються на етапі вираженої активності патологічного процесу (в першу чергу при нефротичному синдромі (НС), швидкопрогресуючому ГН, відносять окрім глюкокортикоїдів та цитостатиків, а також плазмаферезу, гепарину ще й більш м'які, «зберігаючі», нефропротекторні препарати, що впливають на неімунні фактори прогресування ГН —антиагреганти [12, 61, 77].

Для покращення ниркового кровотоку і попередження тромбоутворення використовуються дипіридабол (курантил), пентоксифілін (латрен), тиклопідин, клопідогрель протягом 1–6 місяців.

Антиагрегантні засоби класифікуються в залежності від мішені чи точки прикладання:

- Еритроцитарні та тромбоцитарні антиагреганти: пентоксифілін, алпростадил, клопідогрель.

- Тромбоцитарні антиагреганти: ацетилсаліцилова кислота, дипіридамомл, тиклопідин.

А також антиагрегантні ЛЗ класифікуються залежно від механізму дії:

- Інгібітори циклооксигенази (аспирин, сульфінпіразон)
- Інгібітори тромбоксансинтетази (дазоксiben, пирмагрель)
- «подвійні» антагоністи тромбоксана А2 (ридогрель)
- Блокатори глікопротеїдних комплексів ІІb/ІІІa (абциксимаб, тирофібан, епіфібатид)
- Модулятори системи аденілатциклаза/цАМФ (дипіридамомл)
- Препарати с іншим механізмом дії (тиклопідин, клопідогрель)

І так, блокатори АДФ-рецепторів (клопідогрель, тиклопідин). Після перорального застосування однократної та багаторазових доз 75 мг на добу клопідогрель швидко всмоктується. Середні пікові концентрації у плазмі крові незміненого клопідогрелю (близько 2,2–2,5 нг/мл після однократної дози 75 мг перорально) досягалися приблизно через 45 хв після застосування дози. Абсорбція становить не менше 50%, як показує екскреція метаболітів клопідогрелю із сечею. Клопідогрель і основний (неактивний) метаболіт, що циркулює в крові, *in vitro* оборотно зв'язуються з білками плазми людини (98% і 94%, відповідно). Цей зв'язок залишається ненасичуваним *in vitro* у межах широкого діапазону концентрацій [42, 65, 121].

Клопідогрель екстенсивно метаболізується у печінці. *In vitro* та *in vivo* існує два основних шляхи його метаболізму: один відбувається за участю естераз та призводить до гідролізу з утворенням неактивного похідного карбонової кислоти (яке складає 85% від усіх метаболітів, що циркулюють у плазмі крові), а до іншого залучені ферменти системи цитохрому Р450. Спочатку клопідогрель перетворюється на проміжний метаболіт 2-оксо-

клопідогрель. У результаті подальшого метаболізму 2-оксо-клопідогрелю утворюється тіолове похідне — активний метаболіт. *In vitro* цей метаболічний шлях опосередкований ферментами CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2 та CYP2B6. Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне), який був виділений *in vitro*, швидко та незворотно зв'язується з рецепторами на тромбоцитах, тим самим перешкоджаючи агрегації тромбоцитів [78,119].

Інгібітори циклооксигенази – АСК. Біодоступність АСК при прийомі всередину складає 50-68 %, максимальна концентрація в плазмі створюється через 15-25 хв (4-6 год для кишковорозчинних форм із сповільненим вивільненням). При всмоктуванні АСК частково метаболізується в печінці та кишківнику з утворенням саліцилової кислоти - слабкішого антиагрегента. В ургентній ситуації для підвищення біодоступності та прискорення ефекту першу пігулку АСК розжовують у роті, що забезпечує всмоктування в системний кровотік, оминувши печінку. Період напіввиведення АСК складає 15-20 хв, саліцилової кислоти - 2-3 год. Екскреція АСК відбувається у вигляді вільної саліцилової кислоти через нирки [81, 92, 127].

Тикагрелор – препарат всмоктується швидко з медіаною t_{max} приблизно 1,5 години. Утворення основного циркулюючого метаболіту тикагрелору AR-C124910XX (також активного) відбувається швидко з медіаною t_{max} приблизно 2,5 години. Розраховано, що середня абсолютна біодоступність тикагрелору становить 36 %.

Рівноважний об'єм розподілу тикагрелору становить 87,5 л. Тикагрелор та його активний метаболіт значним чином зв'язуються з білками плазми крові людини (> 99,0%). CYP3A4 є основним ферментом, що відповідає за метаболізм тикагрелору та утворення активного метаболіту, а їх взаємодія з іншими субстратами CYP3A коливається від активації до пригнічення [83].

Основним метаболітом тикагрелору є AR-C124910XX, який також є активним, про що свідчить зв'язування *in vitro* із тромбоцитарними АДФ-рецепторами P2Y₁₂. Системна експозиція активного метаболіту становить близько 30–40 % від системної експозиції тикагрелору.

Основним шляхом виведення тикагрелору є печінковий метаболізм. При застосуванні міченого радіоактивним ізотопом тикагрелору середній рівень виведеної радіоактивної мітки становить приблизно 84 % (57,8 % у калі та 26,5 % у сечі). Вміст тикагрелору та активного метаболіту у сечі становив менше 1 % від дози. Основним шляхом виведення активного метаболіту, найбільш імовірно, є секреція з жовчю [94, 118, 120].

Блокатори АДФ-рецепторів (клопідогрель, тиклопідин) - препарати селективно та незворотно інгібують зв'язування аденозиндіфосфата (АДФ) з його рецепторами на поверхні тромбоцитів, блокують активацію тромбоцитів і пригнічують їх агрегацію. Через 2 год після прийому всередину разової дози клопідогреля спостерігається статистично значуще та залежне від дози гальмування агрегації тромбоцитів (пригнічення агрегації на 40 %). Максимальний ефект (60 % пригнічень агрегації) спостерігається на 4-7 добу постійного прийому підтримуючої дози препарату та зберігається впродовж 7-10 днів. При повторному застосуванні ефект посилюється, стабільний стан досягається через 3-7 днів лікування (до 60 % інгібування). Агрегація тромбоцитів і час кровотечі повертаються до початкового рівня у міру оновлення тромбоцитів, що в середньому складає 7 днів після припинення прийому препарату [114, 123].

Після прийому всередину в дозі 75 мг препарат швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Концентрація препарату в плазмі крові через 2 год після прийому незначна (0,025 мкг/л) у зв'язку зі швидкою біотрансформацією в печінці.

Активний метаболіт клопідогрелю (тіолове похідне) утворюється шляхом його окислення в 2-оксо-клопідогрель з подальшим гідролізом. Окислювальний етап регулюється в першу чергу ізоферментами цитохрому P450 2B6 і 3A4 та у меншій мірі - 1A1, 1A2 й 2C19. Активний тіольний метаболіт швидко та незворотно зв'язується з рецепторами тромбоцитів, при цьому в плазмі крові його не виявляють. Максимальна концентрація

метаболіта в плазмі крові (близько 3 мг/л після повторного перорального прийому в дозі 75 мг) відбувається через 1 год після прийому препарату [115].

Клопідогрель та основний циркулюючий метаболіт зворотно зв'язуються з білками плазми крові. Після прийому препарату всередину близько 50 % прийнятої дози виділяється з сечею і 46 % - з калом. Період напіввиведення основного метаболіту складає 8 год.

Інгібітори циклооксигенази — АСК - АСК інгібує циклооксигеназу в тканинах і тромбоцитах, що викликає блокаду утворення тромбосана А₂, одного з головних індукторів агрегації тромбоцитів. Блокада циклооксигенази тромбоцитів носить незворотній характер і зберігається протягом усього життя пластинок (впродовж 7-10 днів), що зумовлює значну тривалість ефекту та після виведення ліків з організму. У дозах понад 300 мг/добу АСК гальмує продукцію ендотелієм антиагреганта та вазоділататора простацикліна, що служить однією з додаткових підстав до використання її нижчих доз (75-160 мг/добу) в якості антитромбоцитарного засобу. Дія АСК починається вже через 5 хв після прийому всередину і досягає максимуму через 30-60 хв, залишаючись стабільним впродовж наступних 24 год. АСК знижує частоту випадків смерті від серцево-судинних причин у хворих. При продовженні прийому АСК після стабілізації стану хворих досягається віддалений профілактичний ефект [113, 126].

Тікагрелор - Тікагрелор, що належить до хімічного класу циклопентилтріазолопіримідинів (ЦПТП) та є пероральним, селективним і оборотно зв'язуючим антагоністом рецепторів P₂Y₁₂ прямої дії, запобігає АДФ-опосередкованим P₂Y₁₂-залежним активації та агрегації тромбоцитів. Тікагрелор не запобігає зв'язуванню АДФ, але будучи зв'язаним з рецептором P₂Y₁₂, перешкоджає АДФ-індукованій передачі сигналів. Оскільки тромбоцити беруть участь в ініціації та/або розвитку тромботичних ускладнень атеросклерозу, пригнічення функції тромбоцитів, як було показано, зменшує ризик серцево-судинних подій, таких як смерть, інфаркт міокарда (ІМ) або інсульт. Було зареєстровано, що тікагрелор посилює такі

індуковані аденозином ефекти у здорових добровольців та у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС): вазодилатацію (що визначається за посиленням коронарного кровотоку у здорових добровольців та пацієнтів з ГКС; головний біль), пригнічення функції тромбоцитів (у цільній крові людини *in vitro*) і задишку. Однак зв'язок між спостережуваним підвищенням рівнів аденозину та клінічними результатами (наприклад, захворюваність смертність) чітко не встановлений. У пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС), які отримують ацетилсаліцилову кислоту (АСК), фармакологічний ефект тикагрелору проявляється швидко, про що свідчить середній показник пригнічення агрегації тромбоцитів (ПАТ) тикагрелором через 0,5 години після застосування навантажувальної дози 180 мг на рівні приблизно 41 % з максимальним ефектом ПАТ на рівні 89 % через 2 – 4 години після застосування дози, який зберігався протягом 2 – 8 годин. У 90 % пацієнтів остаточний показник ПАТ через 2 години після застосування дози становив >70 % [117, 122].

Перехід з прийому клопідогрелю у дозі 75 мг на тикагрелор у дозі 90 мг двічі на добу призводить до абсолютного збільшення ПАТ на 26,4 %, а перехід з тикагрелору на клопідогрель призводить до абсолютного зниження ПАТ на 24,5 %. Пацієнти можуть бути переведені з клопідогрелю на тикагрелор без зміни антитромбоцитарного ефекту.

Отже, відновлення реологічних властивостей крові настає при дозуванні:

- аспірин 75–100 мг/добу;
- клопідогрель 1 мг/кг/добу;
- тиклопідин 2–3 мг/кг/добу
- дипіридамолом 75–200 мг/добу;
- пентоксифілін 300–600 мг/добу [8].

Недоліками деяких антиагрегантів та антикоагулянтів є:

- Дипіридамолом (курантил, персантин) — немає переконливих доказів доцільності застосування, за винятком використання в поєднанні з аспірином

як «стентпрепарат», що погано переноситься в дозах, що діють (200–400 мг), може викликати синдром обкрадання [110,118].

- Тиклопідін (тиклід), клопідогрель (плавікс) - відстрочений початок дії (> 24 години), ризик розвитку нейтропенії, висока вартість лікування.

Таким чином, знаючи механізми впливу основних антиагрегантів, стає можливим диференційовано використовувати їх у пацієнтів з патологією нирок різного генезу та різного ступеня ураження ниркової тканини та залежно від активності загострення процесу в нирках.

Розділ II

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Завданнями ретроспективних фармакоепідеміологічних досліджень є: контроль якості лікарської терапії; виявлення нових, раніше невідомих ефектів лікарських препаратів (як сприятливих, так і небажаних); визначення взаємозв'язку цих ефектів із вживанням лікарського засобу; оцінка ризику — частоти розвитку відомих і нових (невідомих) побічних ефектів у популяції; вивчення використання різних терапевтичних режимів лікарських засобів; вивчення їх можливої побічної дії.

Такі дослідження залежно від завдань, які вони повинні вирішувати, можуть бути якісними і кількісними. Якісні фармакоепідеміологічні дослідження (ЯФД) вивчають терапевтичну ефективність та безпеку лікарських препаратів та порівнюють різні схеми лікування, серед яких на основі доведених результатів визначають найбільш ефективні, які впроваджують у подальшому; кількісні дослідження – обсяги і структуру споживання лікарських препаратів.

Ретроспективне дослідження історій хвороб 82 пацієнтів з ХХН I-II стадії: хронічним гломерулонефритом проводилося з жовтня 2024 по травень 2025 р. на базі нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та медичних карт консультативної поліклініки.

Методом ретроспективного аналізу прицільно вивчали коагулограму крові пацієнтів, в основному брали до уваги показники, на які діють антиагреганти :

- протромбіновий індекс (ПТІ) — співвідношення часу згортання крові пацієнта до норми;
- час кровотечі за Лі-Уайтом;
- агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ (аденозиндифосфат) за аналізами історій хвороб.

Коагулограма — це комплексний аналіз крові, який показує ефективність роботи системи гемостазу, тобто системи, що зберігає рідкий стан кров та її згортальну здатність під час виникнення кровотеч).

Лабораторний аналіз на рівень густоти та згортання крові може виявити серйозні порушення в роботі кровоносної системи з ризиком тромбоутворення на ранній його стадії.

Звичайно, брали до уваги анамнез пацієнтів, показники протеїнурії, ШКФ, креатинін крові, гематурію за ан. А.З. Нечипоренко, дані УДЗ нирок.

Добову протеїнурію у ретроспективних пацієнтів розділяли на 3 ступені (легкий – до 1 г/добу; середній – до 3 г/добу; нефротичний – більше як 3,5 г/добу).

Відповідно також гематурію було розподілено на 3 ступені (легкий – до 10×10^6 /л, помірний - від 10×10^6 /л до 30×10^6 /л і значний – більше 30×10^6 /л).

Було визначено критерії включення та виключення з дослідження.

Критеріями включення у дослідження були: ХХН I-II ст. гломерулонефрит, нефрогенна АГ (артеріальна гіпертензія) I-II ступеня, що мали порушення з боку коагулограми та агрегації тромбоцитів.

Критеріями виключення були: АГ III ступеня, вторинний гломерулонефрит, системні захворювання сполучної тканини, туберкульоз, інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, цукровий діабет, інфекційні захворювання, стани після інсультів та інфарктів, ішемічна хвороба серця,

серцева та печінкова недостатність, застосування антикоагулянтів, порушення згортання крові на тлі впливу фармпрепаратів.

Пацієнтів було поділено на групи: I група – хворі на ХХН I-II ст. без НС (43 особи) та II група - хворі на ХХН I-II ст. з НС (39 осіб) (рис. 2.1).

Хворим обох груп за даними історій хвороб проводили терапію з включенням антиагрегантів. В основному, це були (у більшості хворих) пентоксифілін та клопідогрель.

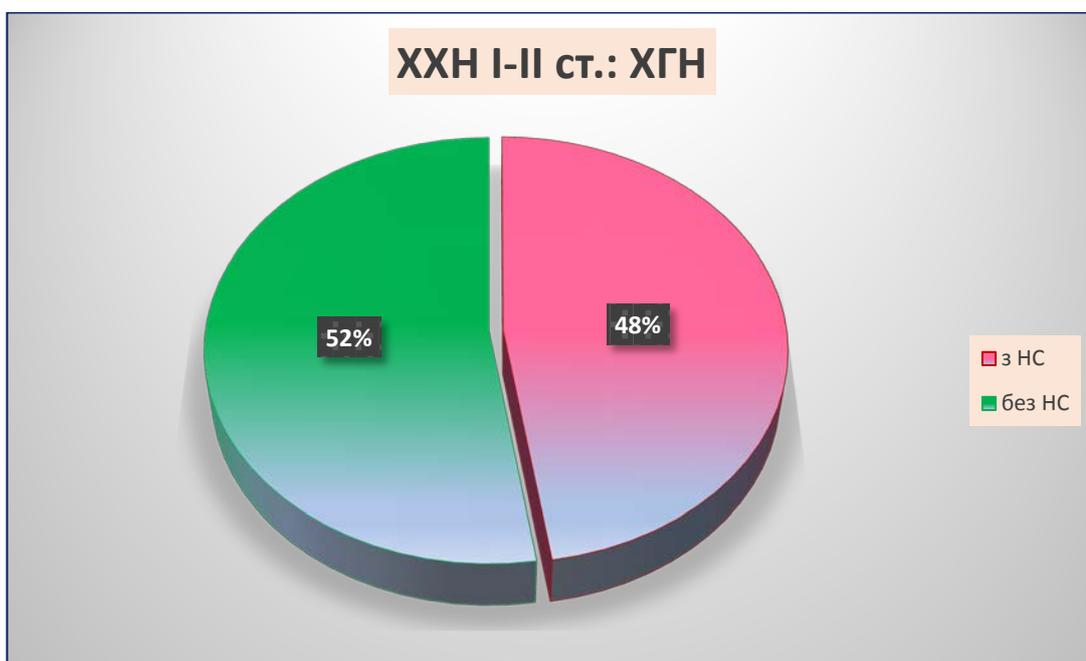


Рис. 2.1. Розподіл хворих за основними групами.

Пентоксифілін це похідна речовина метилксантину. Механізм його дії полягає у пригніченні фосфодіестерази і накопиченні циклічної АМФ у гладкомускулярних клітинах, в основному, суди та крові, подекуди і в інших органах. Даний препарат проявляє гальмівну дію на агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, спричиняє покращення їх гнучкості, зменшує рівень фібриногену у крові, а також посилює процеси фібринолізу. Це зменшує в'язкість крові та призводить до покращення її реологічних властивостей. Пентоксифілін також може спричиняти слабкий судинорозширюючий ефект.

Клопідогрель має здатність пригнічувати зв'язування аденозиндифосфату з рецепторами, що розміщені на тромбоцитах та таким чином пригнічувати агрегацію тромбоцитів. Даний препарат також може пригнічувати тромбоцитарну агрегацію, яка індукована іншими видами агоністів, і тим самим, блокувати активність тромбоцитів за рахунок АДФ, що вивільняється. Клопідогрель спричиняє незворотню модифікацію АДФ-рецепторів тромбоцитів. Таким чином, тромбоцити, які провзаємодіяли з клопідогрелем, вже є зміненими до кінця їх життєвого циклу. Нормальна тромбоцитарна функція відновлюється із такою швидкістю, яка відповідає швидкості оновлення тромбоцитів.

Отже, підгрупи дослідження визначалися за методом антиагрегантної терапії з препаратами, які найчастіше були використані у наших ретроспективних хворих (рис. 2.2).

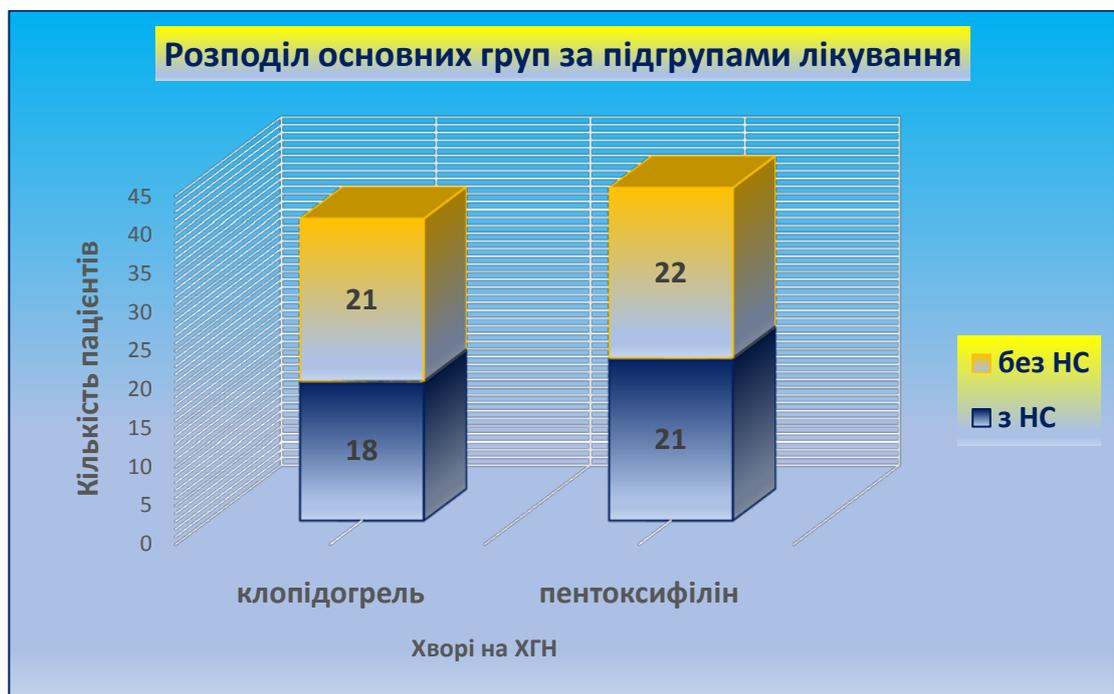


Рис. 2.2. Розподіл ретроспективних пацієнтів за підгрупами лікування.

Взагалом лікування було проведене згідно уніфікованого клінічного протоколу (хронічний гломерулонефрит) та практичних рекомендацій KDIGO.

За даними історій хвороб ретроспективних пацієнтів дозування препаратів здійснювалося наступним чином (табл. 2.1).

Таблиця 2.1.

Дизайн застосування антиагрегантів у складі комплексної терапії

Лікарський засіб	Дозування
Пентоксифілін	По 100 мг 2рази на добу
Клопідогрель	75 мг 1 раз на добу

За даними історій хвороб контроль коагулограми проводився в середньому через 2 тижні лікування. Тому, ми проводили аналіз результатів через 10 днів вищевказаного лікування.

Проаналізовані дані проходили статистичну обробку, яку ми проводили в наступному порядку. Оцінені результати ми заносили у нашу створену базу даних. Потім ми попередньо перевіряли дані на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється (при $p=0,05$) [52], відхилень не було і тому ми користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій Стьюдента. Нами використовувалася програма для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Графіки оформлені за ліцензійною копією комп'ютерної програми Excel.

III. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Характеристика клінічного стану хворих на хронічний гломерулонефрит та їх коагуляційного гомеостазу при поступленні в стаціонар (за даними ретроспективного дослідження)

Отже, в результаті дослідження даних історій хвороб 82 хворих на ХХН I-II стадії, було виявлено, середній вік пацієнтів складав $54,5 \pm 6,45$ років.

На момент поступлення в стаціонар артеріальну гіпертензію I-II ступеня мали 45 хворих. В основному це були пацієнти без НС. Середній САТ у них був у межах $165,65 \pm 15,55$ мм рт.ст. Середній ДАТ – $95,25 \pm 5,75$ мм.рт.ст.

За вмістом добової протеїнурії відмічено такий розподіл (рис. 3.1.1).

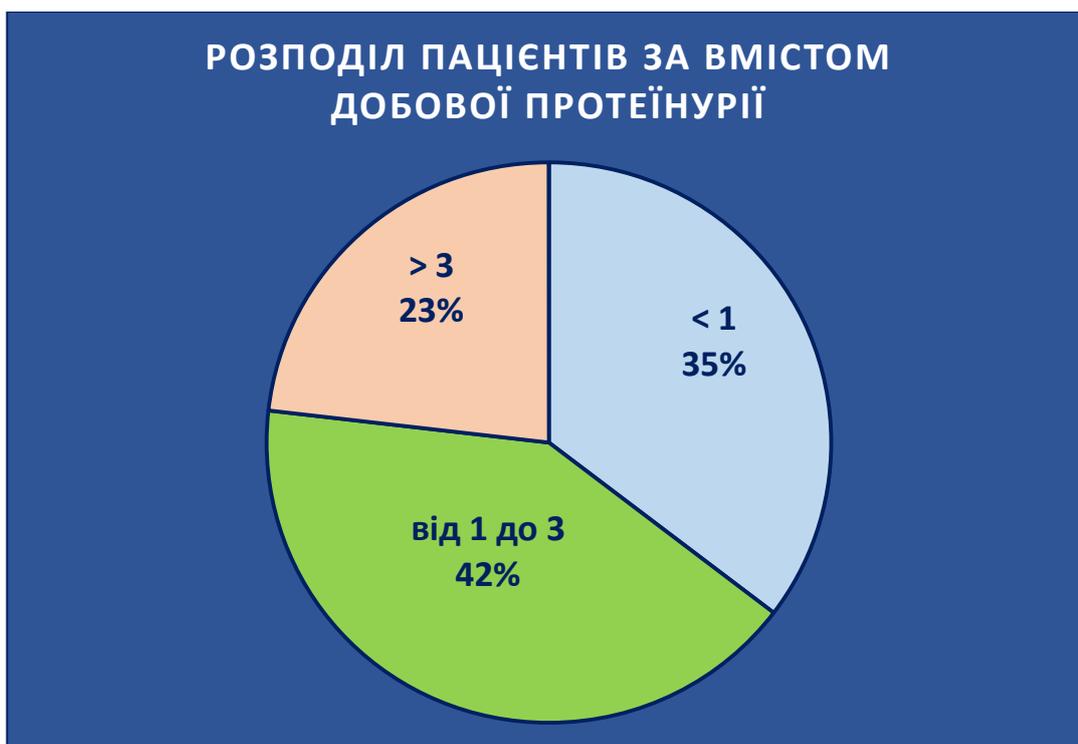


Рис. 3.1.1. Розподіл пацієнтів за вмістом добової протеїнурії на момент поступлення (за даними історій хвороб).

З рисунка видно, що пацієнтів з добовим рівнем протеїнурії < 1 г/добу було 29 осіб, що склало 35% від усіх хворих; з рівнем протеїнурії від 1 до 3 г/добу – 34 пацієнта, що склало найбільшу кількість – 42% і з рівнем добової протеїнурії більше 3 г/добу – 19 хворих, що відповідно склало 23% від загальної кількості.

При проведенні оцінки рівня гематурії, виявлено, що макрогематурії не було в жодному випадку. А решту обчислень подано на рисунку 3.1.2.

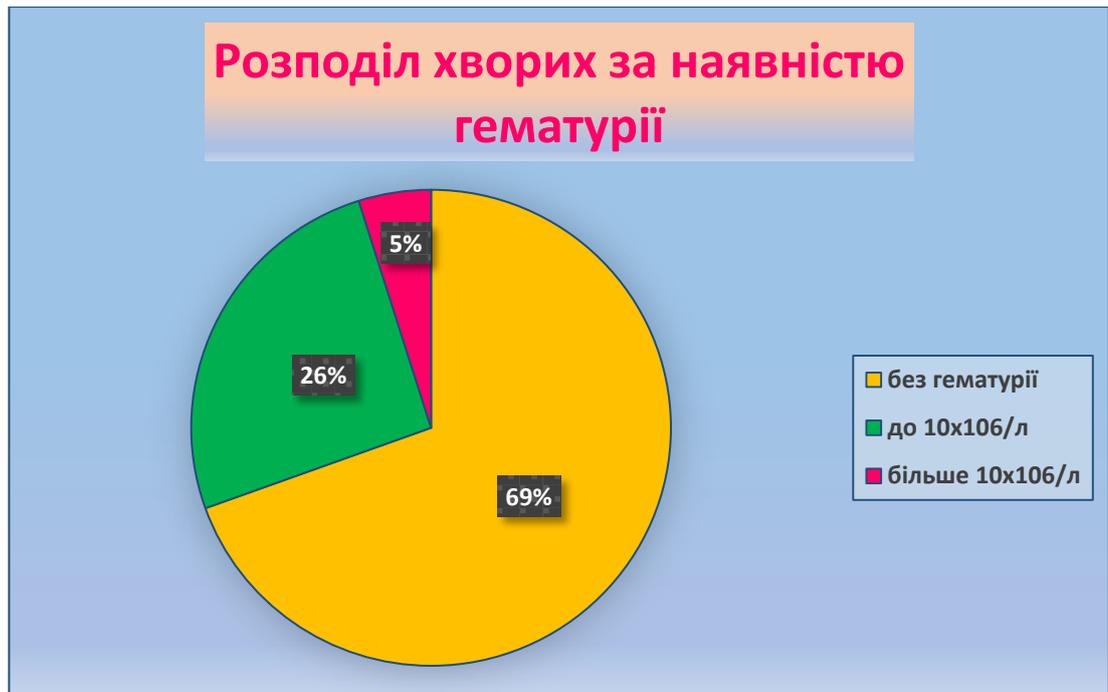


Рис. 3.1.2. Розподіл пацієнтів за наявністю гематурії на момент поступлення (за даними історій хвороб).

Так, з рисунка видно, що більша частина пацієнтів не мала проявів гематурії – 57 хворих (69%); легкий ступінь гематурії (до $10 \times 10^6/\text{л}$) відмічений у 21 хворого, що склало 26% і помірна гематурія (від $10 \times 10^6/\text{л}$ до $30 \times 10^6/\text{л}$) реєструвалася у 4 пацієнтів, що склало 5% від загальної кількості хворих з гематурією.

В наступній таблиці 3.1.1 подано статистично оброблені результати лабораторних досліджень коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів.

Таблиця 3.1.1.

Характеристика коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом на момент поступлення в стаціонар ($M \pm m, n$)

Показники	Нормальні	ХГН без НС	ХГН з НС

	значення	(n=43)	(n=39)
Протромбіновий індекс (ПТІ) по Квіку(%)	78-142%	155,0±5,50*	165,0±5,00*
Час згортання за Лі-Уайтом (хв.)	7,50±2,35	4,0±1,50	3,5±1,00*
Агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ(%)	60,50±8,5	85,0±5,75*	88,5±4,55*
Примітка - * - вірогідність у порівнянні з нормою (p<0,05)			

З таблиці видно, що на момент поступлення середні показники ПТІ були вірогідно підвищені як у пацієнтів з НС, так і у хворих без НС у порівнянні з їх нормальними значеннями (p<0,05). Час згортання крові за Лі-Уайтом був зниженим тільки у хворих з НС (p<0,05). Показники агрегації тромбоцитів були значно підвищені також в обох групах дослідження у порівнянні з нормою (p<0,05).

Щодо вмісту креатиніну крові та ШКФ, слід вказати, що їх значення відповідали показникам I-II ст. ХХН, і в середньому були в межах: креатинін – 110,5±10,55 мкм/л; ШКФ – у межах 75,50±20,55 мл/хв/1,73м² площі поверхні тіла.

Оцінені результати подано на рисунку 3.1.3.



Рис. 3.1.3. Усереднені величини ШКФ та креатиніну крові у хворих на ХХН I-II ст. з гломерулонефритом (заданими історій хвороб)

Отже, можна підсумувати результат проведеного дослідження показників на момент поступлення в стаціонар (за даними історій хвороб пацієнтів):

- артеріальну гіпертензію I-II ступеня відмічали у 45 хворих, в основному, без НС.
- середній САТ у ретроспективних досліджуваних пацієнтів був у межах $165,65 \pm 15,55$ мм рт.ст., середній ДАТ – $95,25 \pm 5,75$ мм.рт.ст.
- пацієнтів з добовим рівнем протеїнурії < 1 г/добу було 29 осіб (35%), з рівнем протеїнурії від 1 до 3 г/добу – 34 пацієнта (42%) і з рівнем добової протеїнурії більше 3 г/добу – 19 хворих (23%).
- більша частина пацієнтів не мала проявів гематурії – 57 хворих (69%); легкий ступінь гематурії - у 21 хворого (26%), помірна гематурія - у 4 пацієнтів (5%) від загальної кількості хворих з гематурією.
- на момент поступлення середні показники ПТІ були вірогідно підвищені як у пацієнтів з НС, так і у хворих без НС у порівнянні з їх нормальними значеннями ($p < 0,05$). Час згортання крові за Лі-

Уайтом був зниженим тільки у хворих з НС ($p < 0,05$). Показники агрегації тромбоцитів були значно підвищені також в обох групах дослідження у порівнянні з нормою ($p < 0,05$).

- Середній рівень креатиніну на момент поступлення в стаціонар – $110,5 \pm 10,55$ мкм/л; ШКФ – у межах $75,50 \pm 20,55$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ площі поверхні тіла.

3.2. Характеристика клінічного стану хворих на хронічний гломерулонефрит та їх коагуляційного гомеостазу на тлі прийому антиагрегантів з різним механізмом дії (за даними ретроспективного дослідження)

При оцінці даних за історіями хвороб через 2 тижні отримали і статистично обробили контрольні результати дослідження та об'єктивні дані ретроспективних пацієнтів нашого дослідження.

Так, внаслідок 2-тижневої терапії із застосуванням клопідогрелю та пентоксифіліну у дозах, які були наведені вище, виявили позитивний вплив на стан добової протеїнурії, що спостерігався при застосуванні обох препаратів, але з деякими відмінностями (див. таблицю 3.2.1).

Таблиця 3.2.1

Динамічна кількісна характеристика за добовою протеїнурією у хворих на ХХН I-II ст.: гломерулонефрит через 2 тижні лікування із застосуванням антиагрегантів (ретроспективні дані) ($M \pm m, n$)

Показники протеїнурії	Хворі до лікування (заг. кількість) (n=82)	Хворі після лікування (заг. кількість) (n=82)	Хворі, яким застосовано клопідогрель (n=39)	Хворі, яким застосовано пентоксифілін (n=43)
< 1 г/добу	29	33	4	29
1 - 3 г/добу	34	39	14	25
> 1 г/добу	19	10	6	4

З таблиці видно, що загальна кількість хворих з мінімальною протеїнурією збільшилась на 4 осіб, і ми бачимо, що це відбулося за рахунок пацієнтів з підгрупи пентоксифіліну. Аналогічно відбулися зміни у хворих з середнім рівнем протеїнурії (1-3 г/добу), їх кількість збільшилась на 5 осіб, і

також за рахунок підгрупи з пентоксифіліном (25 осіб проти 14 осіб). А от кількість хворих з нефротичним рівнем протеїнурії зменшилась в загальному на 9 осіб, і також за рахунок більшої кількості в підгрупі з пентоксифіліном (4 проти 6 осіб).

Отже, з даних таблиці чітко видно антипротеїнуричну дію пентоксифіліну.

Також виявили відмінності динаміки АТ за 2 тижні прийому антиагрегантів у складі комплексної терапії (рис.3.2.1).



Рис. 3.2.1. Динаміка АТ за 2-тижневий період під впливом антиагрегантів.

Як видно з рисунка, під впливом пентоксифіліну у складі комплексної терапії, рівень САТ знизився до $150,00 \pm 5,0$ мм.рт.ст, що було вірогідним у порівнянні як з вихідними даними, так і з результатами впливу клопідогрелю ($p < 0,05$). Рівень ДАТ також найбільше знижувався під впливом пентоксифіліну ($p < 0,05$) у порівнянні з клопідогрелем.

При проведенні оцінки гематурії, виявили цікаві факти. Так, у пацієнтів з підгрупи клопідогрелю внаслідок 2-тижневої терапії з'явився 1 пацієнт з

макрогематурією, і це було розцінено нами як ускладнення терапії клопідогрелем (рис. 3.2.2).

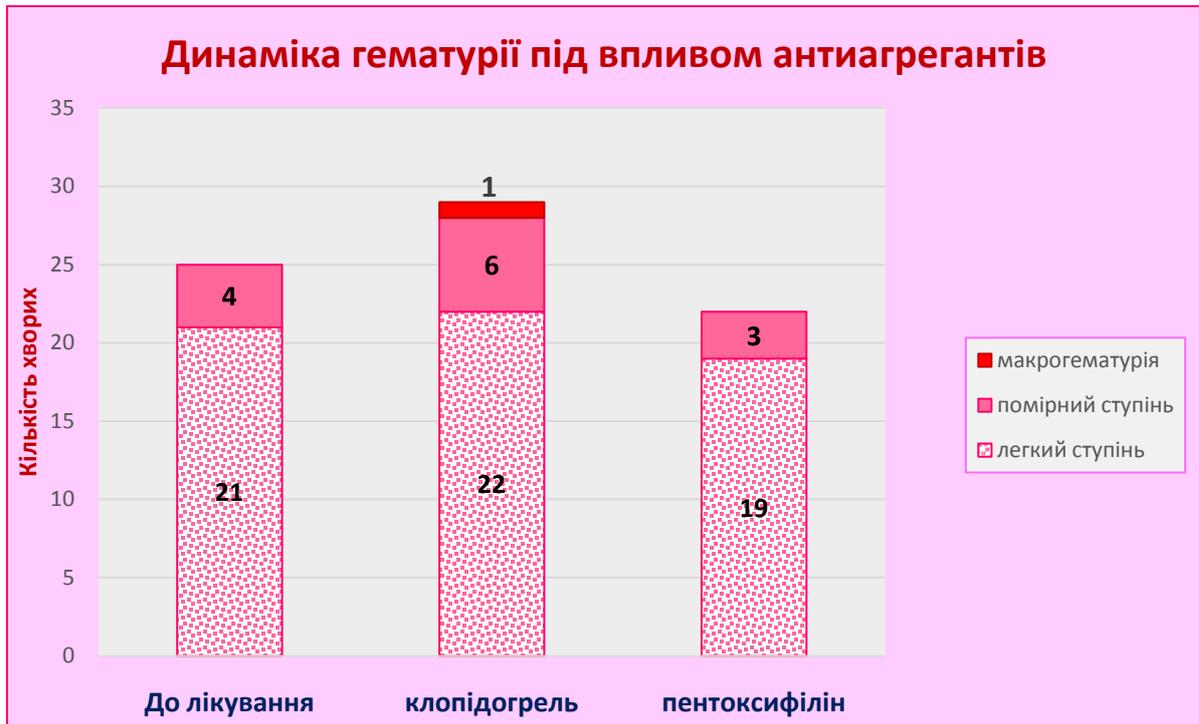


Рис. 3.2.2. Динаміка гематурії під впливом антиагрегантів (ретроспективні дані).

Як видно з рисунка, зменшилась кількість хворих як з помірним ступенем гематурії, так і з легким ступенем у підгрупі з пентоксифіліном. У підгрупі з клопідогрелем відповідно збільшилась кількість пацієнтів як з легкою, так і з помірною гематурією. І, хоча, така динаміка не є надто значущою, все ж у підгрупі з клопідогрелем вона є негативною.

При оцінюванні коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії, виявлено позитивні зміни під впливом обох препаратів (табл. 3.2.2 та табл. 3.2.3).

Але, все ж, деякі показники мали кращу динаміку при застосуванні клопідогрелю. Так, нормалізація ПТІ та часу згортання крові за Лі-Уайтом через 2 тижні прийому клопідогрелю досягли повної норми, а у пацієнтів з

підгрупи з пентоксифіліном дані показники були ще дещо нижчі від нормальних значень.

Таблиця 3.2.2.

Динаміка коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням клопідогрелю (M±m, n)

Показники	Нормальні значення	ХГН без НС до лікув (n=43)	ХГН з НС (n=39) до лікув (n=39)	ХГН без НС після лікув (n=43)	ХГН з НС після лікув (n=39)
Протромбінний індекс (ПТІ) по Квіку(%)	78-142%	155,0±5,50*	165,0±5,00*	145,2±3,50	146,2±2,30
Час згортання за Лі-Уайтом (хв.)	7,50±2,35	4,0±1,50	3,5±1,00*	6,5±1,20	5,9±1,10
Агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ(%)	60,50±8,5	85,0±5,75*	88,5±4,55*	65,0±5,15	68,2±5,12
Примітка - * - вірогідність у порівнянні з нормою (p<0,05)					

Отже, як видно з таблиці 3.2.2, відбулося повне відновлення коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням клопідогрелю.

У порівнянні з нормальними значеннями не було різниці з боку досліджуваних показників, відповідно ПТІ у порівнянні з нормою було (p>0,05), час згортання за Лі-Уайтом - p>0,05, агрегація тромбоцитів у

відповідь на АДФ (%) також була вірогідно знижена в процесі застосування клопідогрелю і не відрізнялася від нормальних показників ($p > 0,05$).

З таблиці 3.2.3 можна побачити динаміку коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням пентоксифіліну.

Таблиця 3.2.3.

Динаміка коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням пентоксифіліну ($M \pm m, n$)

Показники	Нормальні значення	ХГН без НС до лікув (n=43)	ХГН з НС (n=39) до лікув (n=39)	ХГН без НС після лікув (n=43)	ХГН з НС після лікув (n=39)
Протромбінний індекс (ПТІ) по Квіку(%)	78-142%	155,0 \pm 5,50*	165,0 \pm 5,00*	146,3 \pm 2,62	151,8 \pm 2,45*
Час згортання за Лі-Уайтом (хв.)	7,50 \pm 2,35	4,0 \pm 1,50	3,5 \pm 1,00*	5,5 \pm 1,30	6,4 \pm 1,15
Агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ(%)	60,50 \pm 8,5	85,0 \pm 5,75*	88,5 \pm 4,55*	64,0 \pm 5,21	66,3 \pm 4,88
Примітка - * - вірогідність у порівнянні з нормою ($p < 0,05$)					

Так, на пентоксифілін позитивно відреагували всі показники коагуляційно-агрегаційного гомеостазу, окрім ПТІ у хворих з НС, який все ще був вірогідно вищим від норми ($p < 0,05$), а також від відповідного показника у підгрупі з клопідогрелем (151,8 \pm 2,45% проти 146,2 \pm 2,30%) ($p < 0,05$).

При оцінюванні показників ШКФ та креатиніну, виявлено вірогідне покращення з боку креатиніну під впливом терапії із застосуванням

пентоксифіліну, тобто його зниження з $110,5 \pm 10,55$ мкм/л до $92,3 \pm 7,31$ мкм/л ($p < 0,05$).

Отже, підсумовуючи даний розділ, можна відмітити:

- внаслідок 2-тижневої терапії із застосуванням клопідогрелю та пентоксифіліну у дозах, які були наведені вище, виявили позитивний вплив на стан добової протеїнурії, що спостерігався при застосуванні обох препаратів, але кращий ефект у даному випадку мав пентоксифілін, тобто можна стверджувати про антипротеїнуричну дію пентоксифіліну.

- при дослідженні гематурії, виявлено, що у підгрупі з клопідогрелем відповідно збільшилась кількість пацієнтів як з легкою, так і з помірною гематурією, і, хоча, така динаміка не є надто значущою, все ж у підгрупі з клопідогрелем вона є негативною.

- при оцінюванні коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії, виявлено позитивні зміни під впливом обох препаратів, але деякі показники мали кращу динаміку при застосуванні клопідогрелю.

- на пентоксифілін позитивно відреагували всі показники коагуляційно-агрегаційного гомеостазу, окрім ПТІ у хворих з НС, який все ще був вірогідно вищим від норми ($p < 0,05$), а також від відповідного показника у підгрупі з клопідогрелем ($151,8 \pm 2,45\%$ проти $146,2 \pm 2,30\%$) ($p < 0,05$).

- виявлено вірогідне зниження креатиніну крові під впливом пентоксифіліну з $110,5 \pm 10,55$ мкм/л до $92,3 \pm 7,31$ мкм/л ($p < 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У хворих на ХХН II-IIIa стадії ризик тромбоемболічних ускладнень збільшується у 2,5 рази, в той час як у разі IIIb-IV ст ХХН – у 5,5 разів. Рівень первинного/вторинного венозного тромбозу при 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.

За наявності ХХН досягнення балансу між ризиком виникнення тромбоемболічних подій та кровотеч є непростим завданням.

Тому метою роботи стало - обґрунтувати особливості вибору антиагрегантних лікарських засобів у хворих на хронічний гломерулонефрит.

Об'єктом дослідження була хронічна хвороба нирок I-II ст: гломерулонефрит.

Предметом дослідження було обґрунтування вибору антиагрегантів для включення за потребою в комплексну терапію хворих на хронічну хворобу нирок I-II ст.: гломерулонефрит.

Ретроспективне дослідження історій хвороб 82 пацієнтів з ХХН I-II стадії: хронічним гломерулонефритом проводилося на базі нефрологічного відділення ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» та медичних карт консультативної поліклініки.

Методом ретроспективного аналізу прицільно вивчали коагулограму крові пацієнтів, в основному брали до уваги показники, на які діють

антиагреганти : протромбіновий індекс (ПТІ) - співвідношення часу згортання крові пацієнта до норми; час кровотечі за Лі-Уайтом; агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ (аденозиндифосфат) за аналізами історій хвороб.

Брали до уваги анамнез пацієнтів, показники протеїнурії, ШКФ, креатинін крові, гематурію за ан. А.З. Нечипоренко, дані УДЗ нирок.

Добову протеїнурію у ретроспективних пацієнтів розділяли на 3 ступені (легкий – до 1 г/добу; середній – до 3 г/добу; нефротичний – більше як 3,5 г/добу).

Відповідно також гематурію було розподілено на 3 ступені (легкий – до 10×10^6 /л, помірний - від 10×10^6 /л до 30×10^6 /л і значний – більше 30×10^6 /л).

Було визначено критерії включення та виключення з дослідження.

Критеріями включення у дослідження були: ХХН I-II ст. гломерулонефрит, нефрогенна АГ (артеріальна гіпертензія) I-II ступеня, що мали порушення з боку коагулограми та агрегації тромбоцитів.

Критеріями виключення були: АГ III ступеня, вторинний гломерулонефрит, системні захворювання сполучної тканини, туберкульоз, інтерстиціальний нефрит, пієлонефрит, цукровий діабет, інфекційні захворювання, стани після інсультів та інфарктів, ішемічна хвороба серця, серцева та печінкова недостатність, застосування антикоагулянтів, порушення згортання крові на тлі впливу фармпрепаратів.

Пацієнтів було поділено на групи: I група – хворі на ХХН I-II ст. без НС (43 особи) та II група - хворі на ХХН I-II ст. з НС (39 осіб) (рис. 2.1).

Хворим обох груп за даними історій хвороб проводили терапію з включенням антиагрегантів. В основному, це були (у більшості хворих) пентоксифілін та клопідогрель.

За даними історій хвороб контроль коагулограми проводився в середньому через 2 тижні лікування. Тому, ми проводили аналіз результатів через 10 днів вищевказаного лікування.

Проаналізовані дані проходили статистичну обробку, яку ми проводили в наступному порядку. Оцінені результати ми заносили у нашу створену базу даних. Потім ми попередньо перевіряли дані на нормальність розподілу за допомогою критерію Уїлкі-Шапіро, згідно з яким гіпотеза на нормальність розподілу не відхиляється (при $p=0,05$) [52], відхилень не було і тому ми користувалися параметричними методами статистичного аналізу – критерій Стьюдента. Нами використовувалася програма для проведення медико-біологічних досліджень «BioStat». Графіки оформлені за ліцензійною копією комп'ютерної програми Excel.

Отже, в результаті дослідження даних історій хвороб 82 хворих на ХХН I-II стадії, було виявлено, середній вік пацієнтів складав $54,5 \pm 6,45$ років.

На момент поступлення в стаціонар артеріальну гіпертензію I-II ступеня мали 45 хворих. В основному це були пацієнти без НС. Середній САТ у них був у межах $165,65 \pm 15,55$ мм рт.ст. Середній ДАТ – $95,25 \pm 5,75$ мм.рт.ст.

Пацієнтів з добовим рівнем протеїнурії < 1 г/добу було 29 осіб, що склало 35% від усіх хворих; з рівнем протеїнурії від 1 до 3 г/добу – 34 пацієнта, що склало найбільшу кількість – 42% і з рівнем добової протеїнурії більше 3 г/добу – 19 хворих, що відповідно склало 23% від загальної кількості.

При проведенні оцінки рівня гематурії, виявлено, що макрогематурії не було в жодному випадку.

Більша частина пацієнтів не мала проявів гематурії – 57 хворих (69%); легкий ступінь гематурії (до 10×10^6 /л) відмічений у 21 хворого, що склало 26% і помірна гематурія (від 10×10^6 /л до 30×10^6 /л) реєструвалася у 4 пацієнтів, що склало 5% від загальної кількості хворих з гематурією.

Виявлено, що на момент поступлення середні показники ПТІ були вірогідно підвищені як у пацієнтів з НС, так і у хворих без НС у порівнянні з їх нормальними значеннями ($p < 0,05$). Час згортання крові за Лі-Уайтом був

зниженим тільки у хворих з НС ($p < 0,05$). Показники агрегації тромбоцитів були значно підвищені також в обох групах дослідження у порівнянні з нормою ($p < 0,05$).

Щодо вмісту креатиніну крові та ШКФ, слід вказати, що їх значення відповідали показникам I-II ст. ХХН, і в середньому були в межах: креатинін – $110,5 \pm 10,55$ мкм/л; ШКФ – у межах $75,50 \pm 20,55$ мл/хв/ $1,73\text{м}^2$ площі поверхні тіла.

При оцінці даних за історіями хвороб через 2 тижні отримали і статистично обробили контрольні результати дослідження та об'єктивні дані ретроспективних пацієнтів нашого дослідження.

Так, внаслідок 2-тижневої терапії із застосуванням клопідогрелю та пентоксифіліну у дозах, які були наведені вище, виявили позитивний вплив на стан добової протеїнурії, що спостерігався при застосуванні обох препаратів, але з деякими відмінностями. Так, загальна кількість хворих з мінімальною протеїнурією збільшилась на 4 осіб, і ми бачимо, що це відбулося за рахунок пацієнтів з підгрупи пентоксифіліну. Аналогічно відбулися зміни у хворих з середнім рівнем протеїнурії (1-3 г/добу), їх кількість збільшилась на 5 осіб, і також за рахунок підгрупи з пентоксифіліном (25 осіб проти 14 осіб). А от кількість хворих з нефротичним рівнем протеїнурії зменшилась в загальному на 9 осіб, і також за рахунок більшої кількості в підгрупі з пентоксифіліном (4 проти 6 осіб).

Отже, чітко прослідковується антипротеїнурична дія пентоксифіліну.

Також виявили відмінності динаміки АТ за 2 тижні прийому антиагрегантів у складі комплексної терапії.

Виявлено, що під впливом пентоксифіліну у складі комплексної терапії, рівень САТ знизився до $150,00 \pm 5,0$ мм.рт.ст, що було вірогідним у порівнянні як з вихідними даними, так і з результатами впливу клопідогрелю ($p < 0,05$). Рівень ДАТ також найбільше знижувався під впливом пентоксифіліну ($p < 0,05$) у порівнянні з клопідогрелем.

При проведенні оцінки гематурії, виявили цікаві факти. Так, у пацієнтів з підгрупи клопідогрелю внаслідок 2-тижневої терапії з'явився 1 пацієнт з макрогематурією, і це було розцінено нами як ускладнення терапії клопідогрелем.

Зменшилась кількість хворих як з помірним ступенем гематурії, так і з легким ступенем у підгрупі з пентоксифіліном. У підгрупі з клопідогрелем відповідно збільшилась кількість пацієнтів як з легкою, так і з помірною гематурією. І, хоча, така динаміка не є надто значущою, все ж у підгрупі з клопідогрелем вона є негативною.

При оцінюванні коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії, виявлено позитивні зміни під впливом обох препаратів.

Але, все ж, деякі показники мали кращу динаміку при застосуванні клопідогрелю. Так, нормалізація ПТІ та часу згортання крові за Лі-Уайтом через 2 тижні прийому клопідогрелю досягли повної норми, а у пацієнтів з підгрупи з пентоксифіліном дані показники були ще дещо нижчі від нормальних значень.

Отже, відбулося повне відновлення коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням клопідогрелю.

У порівнянні з нормальними значеннями не було різниці з боку досліджуваних показників, відповідно ПТІ у порівнянні з нормою було ($p > 0,05$), час згортання за Лі-Уайтом - $p > 0,05$, агрегація тромбоцитів у відповідь на АДФ (%) також була вірогідно знижена в процесі застосування клопідогрелю і не відрізнялася від нормальних показників ($p > 0,05$).

Також таблиці виявили динаміку коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії із застосуванням пентоксифіліну.

Так, на пентоксифілін позитивно відреагували всі показники коагуляційно-агрегаційного гомеостазу, окрім ПТІ у хворих з НС, який все ще був вірогідно вищим від норми ($p < 0,05$), а також від відповідного показника у підгрупі з клопідогрелем ($151,8 \pm 2,45\%$ проти $146,2 \pm 2,30\%$) ($p < 0,05$).

При оцінюванні показників ШКФ та креатиніну, виявлено вірогідне покращення з боку креатиніну під впливом терапії із застосуванням пентоксифіліну, тобто його зниження з $110,5 \pm 10,55$ мкм/л до $92,3 \pm 7,31$ мкм/л ($p < 0,05$).

Отже, підсумовуючи даний розділ, можна відмітити, що внаслідок 2-тижневої терапії із застосуванням клопідогрелю та пентоксифіліну у дозах, які були наведені вище, виявили позитивний вплив на стан добової протеїнурії, що спостерігався при застосуванні обох препаратів, але кращий ефект у даному випадку мав пентоксифілін, тобто можна стверджувати про антипротеїнуричну дію пентоксифіліну.

При дослідженні гематурії, виявлено, що у підгрупі з клопідогрелем відповідно збільшилась кількість пацієнтів як з легкою, так і з помірною гематурією, і, хоча, така динаміка не є надто значущою, все ж у підгрупі з клопідогрелем вона є негативною.

При оцінюванні коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії, виявлено позитивні зміни під впливом обох препаратів, але деякі показники мали кращу динаміку при застосуванні клопідогрелю. На пентоксифілін позитивно відреагували всі показники коагуляційно-агрегаційного гомеостазу, окрім ПТІ у хворих з НС, який все ще був вірогідно вищим від норми ($p < 0,05$), а також від відповідного показника у підгрупі з клопідогрелем ($151,8 \pm 2,45\%$ проти $146,2 \pm 2,30\%$) ($p < 0,05$).

Виявлено вірогідне зниження креатиніну крові під впливом пентоксифіліну.

Таким чином, за результатами проведеного ретроспективного дослідження можна визначити пентоксифілін як препарат вибіркової антиагрегантної дії у хворих на ХХН I-II ст.: гломерулонефрит, у якого виявлено позитивні не тільки прямі, але ще й плеiotропні ефекти у даних пацієнтів.

ВИСНОВКИ

1. Внаслідок 2-тижневої терапії із застосуванням клопідогрелю та пентоксифіліну у хворих на ХХН I-II ст з гломерулонефритом виявили позитивний вплив на стан добової протеїнурії, що спостерігався при застосуванні обох препаратів, але кращий антипротеїнуричний ефект мав пентоксифілін ($p < 0,05$).
2. Виявлено вірогідне зниження рівня креатиніну крові (на 15,5 мкм/л) у хворих на ХХН I-II ст з гломерулонефритом під впливом пентоксифіліну у порівнянні з клопідогрелем ($p < 0,05$).
3. Результати дослідження показали, що у підгрупі із застосуванням клопідогрелю у хворих на ХХН I-II ст з гломерулонефритом збільшилась кількість пацієнтів як з легкою, так і з помірною

гематурією ($p < 0,05$), що вказує на негативний вплив даного препарату.

4. Оцінка коагуляційно-агрегаційного гомеостазу ретроспективних пацієнтів з ХХН I-II ст. з гломерулонефритом через 2 тижні терапії виявила позитивні зміни під впливом обох препаратів, але пентоксифілін справив недостатню дію у за даний період часу на вміст протромбінового індексу у хворих з нефротичним синдромом, який залишався вірогідно вищим від норми ($p < 0,05$), а також на 5,8% вище, ніж у підгрупі з клопідогрелем ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано призначати пентоксифілін по 100 мг двічі на добу як препарат вибіркової антиагрегантної дії у хворих на ХХН I-II ст.: гломерулонефрит, у якого виявлено позитивні не тільки прямі (коагуляційно-агрегаційні), але ще й плейотропні (антипротеїнурична дія та зниження рівня креатиніну) ефекти у даних пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Addi T., Dou L., Burtey S. Tryptophan-Derived Uremic Toxins and Thrombosis in Chronic Kidney Disease. *Toxins*. 2018;10:412. doi: 10.3390/toxins10100412.
2. Addi T., Poitevin S., McKay N., El Mecherfi K.E., Kheroua O., Jourde-Chiche N., de Macedo A., Gondouin B., Cerini C., Brunet P., et al. Mechanisms of tissue factor induction by the uremic toxin indole-3 acetic acid through aryl hydrocarbon receptor/nuclear factor-kappa B signaling pathway in human endothelial cells. *Arch. Toxicol.* 2019;93:121–136. doi: 10.1007/s00204-018-2328-3.
3. Bai B., Yang Y., Wang Q., Li M., Tian C., Liu Y., Aung L.H.H., Li P.F., Yu T., Chu X.M. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction. *Cell Death Dis.* 2020;11:776. doi: 10.1038/s41419-020-02985-x.

4. Boini K.M., Hussain T., Li P.L., Koka S. Trimethylamine-N-Oxide Instigates NLRP3 Inflammasome Activation and Endothelial Dysfunction. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017;44:152–162. doi: 10.1159/000484623.
5. 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.am-jmed.2016.05.041.
6. 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.
7. Boccardo P., Remuzzi G., Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin. Thromb. Hemost.* 2014;30:579–589. doi: 10.1055/s-2014-835678.
8. Brophy DF, Sica DA. Use of enoxaparin in patients with chronic kidney disease: safety considerations. *Drug Saf.* 2017; 30(11): 991–994, doi:10.2165/00002018-200730110-00001.
9. Bryniarski M.A., Hamarneh F., Yacoub R. The role of chronic kidney disease-associated dysbiosis in cardiovascular disease. *Exp. Biol. Med.* 2019;244:514–525. doi: 10.1177/1535370219826526.
10. Bush K.T., Singh P., Nigam S.K. Gut-derived uremic toxin handling in vivo requires OAT-mediated tubular secretion in chronic kidney disease. *JCI Insight.* 2020;5 doi: 10.1172/jci.insight.133817.
11. Burg M, Ostendorf T, Mooney A et al. Treatment of experimental mesangioproliferative glomerulonephritis with non-anticoagulant heparin: therapeutic efficacy and safety. *Lab Invest [Internet].* 2015; 76: 505–516. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9111513>.
12. Cheng X., Qiu X., Liu Y., Yuan C., Yang X. Trimethylamine N-oxide promotes tissue factor expression and activity in vascular endothelial

- cells: A new link between trimethylamine N-oxide and atherosclerotic thrombosis. *Thromb. Res.* 2019;177:110–116. doi: 10.1016/j.thromres.2019.02.028.
13. Cheung K.L., Bouchard B.A., Cushman M. Venous thromboembolism, factor VIII and chronic kidney disease. *Thromb. Res.* 2018;170:10–19. doi: 10.1016/j.thromres.2018.07.029.
 14. Cheung K.L., Zakai N.A., Folsom A.R., Kurella Tamura M., Peralta C.A., Judd S.E., Callas P.W., Cushman M. Measures of Kidney Disease and the Risk of Venous Thromboembolism in the REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2017;70:182–190. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.10.039.
 15. Cheung K.L., Zakai N.A., Callas P.W., Howard G., Mahmoodi B.K., Peralta C.A., Judd S.E., Kurella Tamura M., Cushman M. Mechanisms and mitigating factors for venous thromboembolism in chronic kidney disease: The REGARDS study. *J. Thromb. Haemost.* 2018;16:1743–1752. doi: 10.1111/jth.14235.
 16. Chitalia V.C., Shivanna S., Martorell J., Balcells M., Bosch I., Kolandaivelu K., Edelman E.R. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor. *Circulation.* 2015;127:365–376. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.118174.
 17. Christiansen C.F., Schmidt M., Lamberg A.L., Horváth-Puhó E., Baron J.A., Jespersen B., Sørensen H.T. 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.
 18. Christiansen CF, Schmidt M, Lamberg AL, et al. Kidney disease and risk of venous thromboembolism: a nationwide populationbased casecontrol study. *J Thromb Haemost.* 2018;12:1449-1454.DOI:10.1111/jth.126524.

19. Coffey AK, Karnovsky MJ. Heparin inhibits mesangial cell proliferation in habuvenominduced glomerular injury. *Am J Pathol* [Internet]. 1985; 120: 248–255.
20. Cunha R.S.D., Santos A.F., Barreto F.C., Stinghen A.E.M. How do Uremic Toxins Affect the Endothelium? *Toxins*. 2020;12:412. doi: 10.3390/toxins12060412.
21. Dager WE, Kiser TH. Systemic anticoagulation considerations in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;17(5):420–427. doi: 10.1053/j.ackd.2010.06.002.
22. Darlington L.G., Mackay G.M., Forrest C.M., Stoy N., George C., Stone T.W. Altered kynurenine metabolism correlates with infarct volume in stroke. *Eur. J. Neurosci*. 2017;26:2211–2221. doi: 10.1111/j.1460-9568.2017.05838.x.
23. Dias G.F., Bonan N.B., Steiner T.M., Tozoni S.S., Rodrigues S., Nakao L.S., Kuntsevich V., Pecoits Filho R., Kotanko P., Moreno-Amaral A.N. Indoxyl Sulfate, a Uremic Toxin, Stimulates Reactive Oxygen Species Production and Erythrocyte Cell Death Supposedly by an Organic Anion Transporter 2 (OAT2) and NADPH Oxidase Activity-Dependent Pathways. *Toxins*. 2018;10:280. doi: 10.3390/toxins10070280.
24. Dobrowolski C., Clark E.G., Sood M.M. Venous thromboembolism in chronic kidney disease: Epidemiology, the role of proteinuria, CKD severity and therapeutics. *J. Thromb Thrombolys*. 2017;43:241–247. doi: 10.1007/s11239-016-1437-1.
25. Dodd D., Spitzer M.H., Van Treuren W., Merrill B.D., Hryckowian A.J., Higginbottom S.K., Le A., Cowan T.M., Nolan G.P., Fischbach M.A., et al. A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature*. 2017;551:648–652. doi: 10.1038/nature24661
26. Dou L., Jourde-Chiche N., Faure V., Cerini C., Berland Y., Dignat-George F., Brunet P. The uremic solute indoxyl sulfate induces

- oxidative stress in endothelial cells. *J. Thromb. Haemost.* 2017;5:1302–1308. doi: 10.1111/j.1538-7836.2017.02540.x.
27. Dou L., Sallée M., Cerini C., Poitevin S., Gondouin B., Jourde-Chiche N., Fallague K., Brunet P., Calaf R., Dussol B., et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:876–887. doi: 10.1681/ASN.2013121283.
 28. Dou L., Bertrand E., Cerini C., Faure V., Sampol J., Vanholder R., Berland Y., Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int.* 2014;65:442–451. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00399.x.
 29. Dumaine R.L., Montalescot G., Steg P.G., Ohman E.M., Eagle K., Bhatt D.L. Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am. Heart J.* 2019;158:141–148.e141. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.011.
 30. Duranton F., Cohen G., De Smet R., Rodriguez M., Jankowski J., Vanholder R., Argiles A. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;23:1258–1270. doi: 10.1681/ASN.2011121175.
 31. Favretto G., Cunha R.S.D., Dalboni M.A., Oliveira R.B., Barreto F.C., Massy Z.A., Stinghen A.E.M. Endothelial Microparticles in Uremia: Biomarkers and Potential Therapeutic Targets. *Toxins.* 2019;11:267. doi: 10.3390/toxins11050267.
 32. Faure V., Dou L., Sabatier F., Cerini C., Sampol J., Berland Y., Brunet P., Dignat-George F. Elevation of circulating endothelial microparticles in patients with chronic renal failure. *J. Thromb. Haemost.* 2016;4:566–573. doi: 10.1111/j.1538-7836.2016.01780.x
 33. Folsom A, Lutsey P, Astor B et al. Chronic kidney disease and venous thromboembolism: a prospective study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;25: 3296-3301. doi: 10.1093/ndt/gfq1795.

34. Fusaro M., Gallieni M., Rizzo M.A., Stucchi A., Delanaye P., Cavalier E., Moysés R.M.A., Jorgetti V., Iervasi G., Giannini S., et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017;55:789–799. doi: 10.1515/cclm-2016-0783.
35. Gallè F., Valeriani F., Cattaruzza M.S., Ubaldi F., Romano Spica V., Liguori G. Exploring the association between physical activity and gut microbiota composition: A review of current evidence. *Ann Ig.* 2019;31:582–589. doi: 10.7416/ai.2019.2318.
36. Gao C., Ji S., Dong W., Qi Y., Song W., Cui D., Shi J. Indolic uremic solutes enhance procoagulant activity of red blood cells through phosphatidylserine exposure and microparticle release. *Toxins.* 2015;7:4390–4403. doi: 10.3390/toxins7114390.
37. Gao C., Xie R., Yu C., Ma R., Dong W., Meng H., Zhang Y., Si Y., Zhang Z., Novakovic V., et al. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PLoS ONE.* 2015;10:e0142835. doi: 10.1371/journal.pone.0142835.
38. Gondouin B., Cerini C., Dou L., Sallée M., Duval-Sabatier A., Pletinck A., Calaf R., Lacroix R., Jourde-Chiche N., Poitevin S., et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway. *Kidney Int.* 2015;84:733–744. doi: 10.1038/ki.2015.133.
39. Grover S.P., Mackman N. Tissue Factor: An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2018;38:709–725. doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309846.
40. Gryp T., Huys G.R.B., Joossens M., Van Biesen W., Glorieux G., Vaneechoutte M. Isolation and Quantification of Uremic Toxin Precursor-Generating Gut Bacteria in Chronic Kidney Disease Patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:1986. doi: 10.3390/ijms21061986.

41. Hamza E., Metzinger L., Metzinger-Le Meuth V. Uremic Toxins Affect Erythropoiesis during the Course of Chronic Kidney Disease: A Review. *Cells*. 2020;9:2039. doi: 10.3390/cells9092039.
42. Harel Z, Sholzberg M, Shah PS, et al. Comparisons between novel oral anticoagulants and vitamin K an-tagonists in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:431-442. doi: 10.1681/ASN.2013040361.
43. Headley S.A., Chapman D.J., Germain M.J., Evans E.E., Hutchinson J., Madsen K.L., Ikizler T.A., Miele E.M., Kirton K., O'Neill E., et al. The effects of 16-weeks of prebiotic supplementation and aerobic exercise training on inflammatory markers, oxidative stress, uremic toxins, and the microbiota in pre-dialysis kidney patients: A randomized controlled trial-protocol paper. *BMC Nephrol*. 2020;21:517. doi: 10.1186/s12882-020-02177-x.
44. Heparin and related substances for preventing dia-betic kidney disease Cochrane Systematic Review - Intervention Version published: 08 September 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005631.pub2>
45. Hoffmann P, Keller F. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;68(5):757–765. doi: 10.1007/s00228-011-1149-6.
46. 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*. 2016; 33(22):2821–2830. doi: 10.1093/eurheartj/ehs274.
47. Holle J., Kirchner M., Okun J., Bayazit A.K., Obrycki L., Canpolat N., Bulut I.K., Azukaitis K., Duzova A., Ranchin B., et al. Serum indoxyl sulfate concentrations associate with progression of chronic kidney disease in children. *PLoS ONE*. 2020;15:e0240446. doi: 10.1371/journal.pone.0240446.
48. Huang M.J., Wei R.B., Wang Y., Su T.Y., Di P., Li Q.P., Yang X., Li P., Chen X.M. Blood coagulation system in patients with chronic kidney

- disease: A prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7:e014294. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014294.
49. 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/sfu0806.
 50. Iardi F., Gargiulo G., Schiattarella G.G., Giugliano G., Paolillo R., Menafra G., De Angelis E., Scudiero L., Franzone A., Stabile E., et al. Effects of Carvedilol Versus Metoprolol on Platelet Aggregation in Patients with Acute Coronary Syndrome: The PLATE-BLOCK Study. *Am. J. Cardiol*. 2018;122:6–11. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.03.004.
 51. Itoh Y., Ezawa A., Kikuchi K., Tsuruta Y., Niwa T. Protein-bound uremic toxins in hemodialysis patients measured by liquid chromatography/tandem mass spectrometry and their effects on endothelial ROS production. *Anal. Bioanal. Chem*. 2016;403:1841–1850. doi: 10.1007/s00216-012-5929-3.
 52. 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*. 2015;8:665–674. doi: 10.2215/CJN.06790712
 53. 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>.
 54. Jäckel S., Kiouptsi K., Lillich M., Hendrikx T., Khandagale A., Kollar B., Hörmann N., Reiss C., Subramaniam S., Wilms E., et al. Gut microbiota regulate hepatic von Willebrand factor synthesis and arterial thrombus formation via Toll-like receptor-2. *Blood*. 2017;130:542–553. doi: 10.1182/blood-2016-11-754416.
 55. Jeyaruban A., Hoy W., Cameron A., Healy H., Wang Z., Zhang J., Mallett A. Impact of cardiovascular events on mortality and progression

- of renal dysfunction in a Queensland CKD cohort. *Nephrology*. 2020;25:839–844. doi: 10.1111/nep.13745.
56. Karbowska M., Kaminski T.W., Marcinczyk N., Misztal T., Rusak T., Smyk L., Pawlak D. The Uremic Toxin Indoxyl Sulfate Accelerates Thrombotic Response after Vascular Injury in Animal Models. *Toxins*. 2017;9:229. doi: 10.3390/toxins9070229.
 57. Karbowska M., Kaminski T.W., Znorko B., Domaniewski T., Misztal T., Rusak T., Pryczynicz A., Guzinska-Ustymowicz K., Pawlak K., Pawlak D. Indoxyl Sulfate Promotes Arterial Thrombosis in Rat Model via Increased Levels of Complex TF/VII, PAI-1, Platelet Activation as Well as Decreased Contents of SIRT1 and SIRT3. *Front. Physiol.* 2018;9:1623. doi: 10.3389/fphys.2018.01623.
 58. Kim H.Y., Yoo T.H., Hwang Y., Lee G.H., Kim B., Jang J., Yu H.T., Kim M.C., Cho J.Y., Lee C.J., et al. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD) *Sci. Rep.* 2017;7:3057. doi: 10.1038/s41598-017-03130-z.
 59. 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.
 60. Kolachalama V.B., Shashar M., Alousi F., Shivanna S., Rijal K., Belghasem M.E., Walker J., Matsuura S., Chang G.H., Gibson C.M., et al. Uremic Solute-Aryl Hydrocarbon Receptor-Tissue Factor Axis Associates with Thrombosis after Vascular Injury in Humans. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29:1063–1072. doi: 10.1681/ASN.2017080929.
 61. 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].
 62. Kumar G., Sakhuja A., Taneja A., Majumdar T., Patel J., Whittle J., Nanchal R. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD.

- Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015;7:1584–1590. doi: 10.2215/CJN.00250112.
63. Lano G., Burtey S., Sallée M. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins*. 2020;12:229. doi: 10.3390/toxins12040229.
64. 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.
65. Li D.Y., Tang W.H.W. Contributory Role of Gut Microbiota and Their Metabolites Toward Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease. *Semin. Nephrol*. 2018;38:193–205. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.008.
66. Lim W, Dentali F. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Annals of internal medicine*. 2016; 144(9):673-84. doi: 10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00011.
67. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis*. 2015;56(5):823-831. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.05.023.
68. Lin C.J., Chen H.H., Pan C.F., Chuang C.K., Wang T.J., Sun F.J., Wu C.J. p-Cresylsulfate and indoxyl sulfate level at different stages of chronic kidney disease. *J. Clin. Lab. Anal*. 2015;25:191–197. doi: 10.1002/jcla.20456.
69. Lutz J., Menke J., Sollinger D., Schinzel H., Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transpl*. 2014;29:29–40. doi: 10.1093/ndt/gft209.
70. Lutz P., Jurk P. Platelets in Advanced Chronic Kidney Disease: Two Sides of the Coin. *Semin. Thromb. Hemost*. 2020;46:342–356. doi: 10.1055/s-0040-1708841.

71. 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.
72. Ma G., Pan B., Chen Y., Guo C., Zhao M., Zheng L., Chen B. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: Impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *BioSci. Rep.* 2017;37 doi: 10.1042/BSR20160244.
73. Mafra D., Borges N., Alvarenga L., Esgalhado M., Cardozo L., Lindholm B., Stenvinkel P. Dietary Components That May Influence the Disturbed Gut Microbiota in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2019;11:496. doi: 10.3390/nu11030496.
74. Mahmoodi B.K., Gansevoort R.T., Næss I.A., Lutsey P.L., Brækkan S.K., Veeger N.J., Brodin E.E., Meijer K., Sang Y., Matsushita K., et al. Association of mild to moderate chronic kidney disease with venous thromboembolism: Pooled analysis of five prospective general population cohorts. *Circulation.* 2017;126:1964–1971. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113944.
75. 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.
76. Meijers B.K., Van Kerckhoven S., Verbeke K., Dehaen W., Vanrenterghem Y., Hoylaerts M.F., Evenepoel P. The uremic retention solute p-cresyl sulfate and markers of endothelial damage. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;54:891–901. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.022.
77. Mörtberg J., Lundwall K., Mobarrez F., Wallén H., Jacobson S.H., Spaak J. Increased concentrations of platelet- and endothelial-derived microparticles in patients with myocardial infarction and reduced renal function—A descriptive study. *BMC Nephrol.* 2019;20:71. doi: 10.1186/s12882-019-1261-x.

78. Mussbacher M., Salzman M., Brostjan C., Hoesel B., Schoergenhofer C., Datler H., Hohensinner P., Basílio J., Petzelbauer P., Assinger A., et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front. Immunol.* 2019;10:85. doi: 10.3389/fimmu.2019.00085.
79. Nemet I., Saha P.P., Gupta N., Zhu W., Romano K.A., Skye S.M., Cajka T., Mohan M.L., Li L., Wu Y., et al. A Cardiovascular Disease-Linked Gut Microbial Metabolite Acts via Adrenergic Receptors. *Cell.* 2020;180:862–877.e822. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.016.
80. Noh Y, Lee J, Shin S et al. Effects of cilostazol and re-nin-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.
81. Ocak G., Lijfering W.M., Verduijn M., Dekker F.W., Rosendaal F.R., Cannegieter S.C., Vossen C.Y. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: Identification of high-risk groups. *J. Thromb. Haemost.* 2015;11:627–633. doi: 10.1111/jth.12141.
82. Owens A.P., 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost.* 2015;104:432–439. doi: 10.1160/TH09-11-0771.
83. 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.
84. Pawlak K., Mysliwiec M., Pawlak D. Hypercoagulability is independently associated with kynurenine pathway activation in dialysed uraemic patients. *Thromb Haemost.* 2019;102:49–55. doi: 10.1160/TH08-10-0696.
85. Pawlak K., Brzosko S., Mysliwiec M., Pawlak D. Kynurenine, quinolinic acid--the new factors linked to carotid atherosclerosis in

- patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis*. 2019;204:561–566. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.10.002.
86. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M., Pawlak D. Tissue factor/its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. *Blood Coagul. Fibrinolys.* 2019;20:590–594. doi: 10.1097/MBC.0b013e32832da16d.
87. Pawlak K., Kowalewska A., Mysliwiec M., Pawlak D. Kynurenine and its metabolites—Kynurenic acid and anthranilic acid are associated with soluble endothelial adhesion molecules and oxidative status in patients with chronic kidney disease. *Am. J. Med. Sci.* 2019;338:293–300. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181aa30e6.
88. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev.* 2020; 25: 271-278. doi: 10.1016/j.blre.2020.07.0013.
89. Pentoxifylline for diabetic kidney disease Cochrane Systematic Review – Intervention Version published: 15 February 2016 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006800.pub2>.
90. Poesen R., Evenepoel P., de Loo H., Kuypers D., Augustijns P., Meijers B. Metabolism, Protein Binding, and Renal Clearance of Microbiota-Derived p-Cresol in Patients with CKD. *Clin J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11:1136–1144. doi: 10.2215/CJN.00160116.
91. Rattazzi M., Villalta S., De Lucchi L., Sponchiado A., Galliazzo S., Faggin E., Pagliara V., Zilli C., Callegari E., Caberlotto L., et al. Chronic kidney disease is associated with increased risk of venous thromboembolism recurrence. *Thromb. Res.* 2017;160:32–37. doi: 10.1016/j.thromres.2017.10.011.
92. Pelletier C.C., Croyal M., Ene L., Aguesse A., Billon-Crossouard S., Krempf M., Lemoine S., Guebre-Egziabher F., Juillard L., Soulage C.O. Elevation of Trimethylamine-N-Oxide in Chronic Kidney

- Disease: Contribution of Decreased Glomerular Filtration Rate. *Toxins*. 2019;11:635. doi: 10.3390/toxins11110635.
93. Ramos C.I., Armani R.G., Canziani M.E.F., Dalboni M.A., Dolenga C.J.R., Nakao L.S., Campbell K.L., Cuppari L. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: A randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2019;34:1876–1884. doi: 10.1093/ndt/gfy171.
 94. Reiner M.F., Müller D., Gobbato S., Stalder O., Limacher A., Bonetti N.R., Pasterk L., Méan M., Rodondi N., Aujesky D., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide (TMAO) shows a U-shaped association with mortality but not with recurrent venous thromboembolism. *Thromb. Res.* 2019;174:40–47. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.011.
 95. Roberts A.B., Gu X., Buffa J.A., Hurd A.G., Wang Z., Zhu W., Gupta N., Skye S.M., Cody D.B., Levison B.S., et al. Development of a gut microbe-targeted nonlethal therapeutic to inhibit thrombosis potential. *Nat. Med.* 2018;24:1407–1417. doi: 10.1038/s41591-018-0128-1.
 96. 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_1098.
 97. Shashar M., Belghasem M.E., Matsuura S., Walker J., Richards S., Alousi F., Rijal K., Kolachalama V.B., Balcells M., Odagi M., et al. Targeting STUB1-tissue factor axis normalizes hyperthrombotic uremic phenotype without increasing bleeding risk. *Sci. Transl. Med.* 2017;9 doi: 10.1126/scitranslmed.aam8475.
 98. 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.

99. Sender R., Fuchs S., Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14:e1002533. doi: 10.1371/journal.pbio.1002533.
100. 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.
101. Subramaniam S., Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: Breathe new life. *Br. J. Pharmacol.* 2018;175:1344–1353. doi: 10.1111/bph.13959.
102. Tang W.H., Kitai T., Hazen S.L. Gut Microbiota in Cardiovascular Health and Disease. *Circ. Res.* 2017;120:1183–1196. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309715.
103. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatsuma-Boyle B., Li X.S., Levison B.S., Hazen S.L. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ. Res.* 2015;116:448–455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
104. Sun X., Jiao X., Ma Y., Liu Y., Zhang L., He Y., Chen Y. Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016;481:63–70. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.11.017.
105. Tang W.H., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., Wu Y., Hazen S.L. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2015;368:1575–1584. doi: 10.1056/NEJMoa1109400.
106. Tumor Z., Niwa T. Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am. J. Nephrol.* 2019;29:551–557. doi: 10.1159/000191468.

107. Tumor Z., Shimizu H., Enomoto A., Miyazaki H., Niwa T. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kappaB activation. *Am. J. Nephrol.* 2020;31:435–441. doi: 10.1159/000299798.
108. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018;361:k2179. doi: 10.1136/bmj.k2179.
109. Vanholder R., Schepers E., Pletinck A., Nagler E.V., Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: A systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:1897–1907. doi: 10.1681/ASN.2013101062.
110. Velasquez M.T., Centron P., Barrows I., Dwivedi R., Raj D.S. Gut Microbiota and Cardiovascular Uremic Toxicities. *Toxins.* 2018;10:287. doi: 10.3390/toxins10070287.
111. Wang Z., Bergeron N., Levison B.S., Li X.S., Chiu S., Jia X., Koeth R.A., Li L., Wu Y., Tang W.H.W., et al. Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women. *Eur. Heart J.* 2019;40:583–594. doi: 10.1093/eurheartj/ehy799.
112. Wang C.H., Lai Y.H., Kuo C.H., Lin Y.L., Tsai J.P., Hsu B.G. Association between Serum Indoxyl Sulfate Levels and Endothelial Function in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease. *Toxins.* 2019;11:589. doi: 10.3390/toxins11100589.
113. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., Dugar B., Feldstein A.E., Britt E.B., Fu X., Chung Y.M., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2014;472:57–63. doi: 10.1038/nature09922.
114. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C., Heckbert S.R., Folsom A.R. Chronic kidney disease increases risk for venous

- thromboembolism. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;19:135–140. doi: 10.1681/ASN.2007030308.
115. Wheeler DS, Giugliano RP, Rangaswami J. Anticoagulation-related nephropathy. *J Thromb Haemost.* 2015;14(3):461-467. doi: 10.1111/jth.13229.
116. 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.
117. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., Pahl M., Andersen G.L., Vaziri N.D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am. J. Nephrol.* 2014;39:230–237. doi: 10.1159/000360010.
118. Wu C.C., Hsieh M.Y., Hung S.C., Kuo K.L., Tsai T.H., Lai C.L., Chen J.W., Lin S.J., Huang P.H., Tarng D.C. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;27:1254–1264. doi: 10.1681/ASN.2015010068.
119. Wu I.W., Hsu K.H., Hsu H.J., Lee C.C., Sun C.Y., Tsai C.J., Wu M.S. Serum free p-cresyl sulfate levels predict cardiovascular and all-cause mortality in elderly hemodialysis patients—A prospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2014;27:1169–1175. doi: 10.1093/ndt/gfr453.
120. Yamagata K., Hashiguchi K., Yamamoto H., Tagami M. Dietary Apigenin Reduces Induction of LOX-1 and NLRP3 Expression, Leukocyte Adhesion, and Acetylated Low-Density Lipoprotein Uptake in Human Endothelial Cells Exposed to Trimethylamine-N-Oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2019;74:558–565. doi: 10.1097/FJC.0000000000000747.
121. Yang K., Du C., Wang X., Li F., Xu Y., Wang S., Chen S., Chen F., Shen M., Chen M., et al. Indoxyl sulfate induces platelet hyperactivity

- and contributes to chronic kidney disease-associated thrombosis in mice. *Blood*. 2017;129:2667–2679. doi: 10.1182/blood-2016-10-744060.
122. Yu M., Kim Y.J., Kang D.H. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J. Am. Soc. Nephrol*. 2014;6:30–39. doi: 10.2215/CJN.05340610.
 123. 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.
 124. Zhao Y., Wang Z. Impact of trimethylamine N-oxide (TMAO) metaorganismal pathway on cardiovascular disease. *J. Lab. Precis. Med*. 2020;5 doi: 10.21037/jlpm.2020.01.01.
 125. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., Li L., Fu X., Wu Y., Mehrabian M., et al. Gut Microbial Metabolite TMAO Enhances Platelet Hyperreactivity and Thrombosis Risk. *Cell*. 2016;165:111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
 126. Zhu W., Wang Z., Tang W.H.W., Hazen S.L. Gut Microbe-Generated Trimethylamine N-Oxide From Dietary Choline Is Prothrombotic in Subjects. *Circulation*. 2017;135:1671–1673. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025338.
 127. Ziff O.J., Samra M., Howard J.P., Bromage D.I., Ruschitzka F., Francis D.P., Kotecha D. Beta-blocker efficacy across different cardiovascular indications: An umbrella review and meta-analytic assessment. *BMC Med*. 2020;18:103. doi: 10.1186/s12916-020-01564-3.