

# Оральные антикоагулянты и острое повреждение почек: как снизить риски

Н.А. Шаталова<sup>1</sup>, Ю.А. Исаакян<sup>2</sup>, С.В. Батюкина<sup>1</sup>, М.В. Клепикова, к.м.н.<sup>1</sup>,  
А.И. Кочетков, к.м.н.<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова, д.м.н., проф.<sup>1,2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

Для цитирования: Шаталова Н.А., Исаакян Ю.А., Батюкина С.В. и др. Оральные антикоагулянты и острое повреждение почек: как снизить риски. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (40): 22–27.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-40-22-27

*Острое повреждение почек (ОПП) является жизнеугрожающим событием, ассоциируемым с быстрым развитием дисфункции органа. Выделяют множество причин, способных вызвать данное опасное состояние, в том числе прием оральных антикоагулянтов. Оральные антикоагулянты представляют собой группу лекарственных средств, предотвращающих тромботические события, и широко применяются в терапевтической практике. Рациональное использование антикоагулянтов способно снизить риск развития ОПП, а в ряде случаев оказать нефропротективный эффект.*

**Ключевые слова:** острое повреждение почек, оральные антикоагулянты, антагонисты витамина К, варфарин, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, ривароксабан, рецепторы, активизируемые протеазами, нефропротекция

Острое повреждение почек (ОПП) – синдром стадийного нарастающего острого поражения почек от минимальных нарушений почечной функции до ее полной утраты [1]. Под ОПП следует понимать быстрое развитие дисфункции органа в результате непосредственного воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов. ОПП часто развивается у больных в критическом состоянии и становится независимым фактором риска смерти [1].

Международной инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) было предложено единое определение ОПП, подразумевающее наличие любого из следующих признаков [2]: нарастание уровня сывороточного креатинина > 26,5 мкмоль/л в течение 48 часов, или увеличение уровня креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным (если это известно либо предполагается, что это произошло в течение предшествующих семи дней), или снижение объема мочи до < 0,5 мл/кг/ч в течение шести часов. ОПП диагностируется при наличии хотя бы одного из перечисленных критериев. При этом подчеркивается, что понятие ОПП включает острую почечную недостаточность, но ею не ограничивается [2].

В последние годы наблюдается рост частоты случаев заболеваний почек в целом и ОПП в частности. Так,

частота ОПП у пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, может достигать 60% [3–7]. В общей популяции на 100 тыс. населения выявляется от 181 до 288 случаев ОПП, и частота выявляемости заболевания неуклонно растет [1, 8–10]. При анализе результатов недавно опубликованных исследований установлено, что заболеваемость ОПП в общей популяции достигает 0,25%, что сравнимо с заболеваемостью инфарктом миокарда [11–15]. Смертность от ОПП превышает суммарную смертность от таких заболеваний, как рак молочной железы, рак предстательной железы, сахарный диабет и сердечная недостаточность [11, 16].

Причины развития ОПП разнообразны: специфические поражения почек, такие как острый интерстициальный нефрит, острые гломерулярные и сосудистые повреждения, неспецифические состояния, в частности ишемия или интоксикация, а также экстраренальная патология, приводящая, например, к развитию преренальной азотемии или острой постренальной обструктивной нефропатии [2, 6, 11]. Причины развития ОПП в развитых и развивающихся странах различны. Кроме того, информация об этиологии ОПП неоднородна и зависит от обстоятельств возникновения ОПП – на амбулаторном этапе или в стационаре и от конкретного отделения, где проводится лечение ОПП (отделение интенсивной терапии или другие отделения стационара) [2, 11].

Одним из этиологических факторов ОПП является применение нефротоксичных препаратов. В этом случае употребляется термин «ЛИ ОПП» (лекарственно-индуцированное ОПП). Развитие ЛИ ОПП ассоциируется с применением большого количества лекарственных средств из разных групп, чаще с терапией антибактериальными, противовирусными и противогрибковыми средствами, блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), диуретиками, нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), противоопухолевыми средствами и др.

Нефротоксичные препараты становятся причиной развития ОПП у 20–30% больных [2]. Помимо антибактериальных средств, преимущественно аминогликозидов и амфотерицина В, весомый вклад в развитие ЛИ ОПП вносят блокаторы РААС, НПВП и противоопухолевые препараты, в меньшей степени бисфосфонаты [2, 17–23].

Прием оральных антикоагулянтов также может ассоциироваться с развитием ЛИ ОПП [24]. Выделяют понятие «нефропатия, ассоциированная с приемом антикоагулянтов» (anticoagulant-related nephropathy). Такая форма нефропатии представляет собой форму ОПП, на структурном уровне характеризующуюся массивными гломерулярными кровоизлияниями с обтурацией почечных канальцев эритроцитами и эритроцитарными цилиндрами [24].

Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что антагонисты витамина К (АВК) по сравнению с прямыми оральными антикоагулянтами (ПОАК) обладают большим потенциалом в индукции лекарственно-индуцированной нефропатии, и на фоне их приема может наблюдаться более выраженное и быстрое прогрессирование снижения функции почек у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [25–27]. Вероятно, это связано с тем, что помимо антикоагуляции АВК реализуют и дополнительные эффекты, выполняющие роль индукторов повреждения почек. Здесь центральное место отводится кальцификации сосудистой стенки [28, 29].

Показано, что АВК способны приводить к угнетению карбоксилирования матричного Gla-белка – важного ингибитора медиальной и интимальной сосудистой кальцификации, функционирование которого зависит от доступности витамина К [30, 31]. Помимо этого на повышение риска кальцификации сосудов при приеме АВК может влиять снижение витамин-К-зависимого карбоксилирования остеокальцина, периостина и периостин-подобного фактора в остеобластах с нарушением их активации, снижением тропности к костной ткани, ее деминерализацией и повышением содержания кальция во внутренней среде и крови [32].

Преимущества ПОАК перед варфарином в снижении риска развития ЛИ ОПП продемонстрированы в ряде работ [33–36]. Так, в национальном когортном исследовании, проведенном в Тайване [33], у пациентов с ФП с наличием ( $n = 14\ 699$ ) или

отсутствием сопутствующей хронической болезни почек (ХБП) ( $n = 60\ 522$ ), получавших апиксабан, или дабигатран, или ривароксабан, или варфарин в период с 1 июня 2012 г. по 31 декабря 2016 г., в условиях реальной клинической практики оценивали риски возникновения ЛИ ОПП. В отличие от варфарина терапия всеми тремя ПОАК ассоциировалась со статистически значимо более низким риском ОПП как у пациентов без ХБП (для апиксабана отношение рисков (ОР) 0,65, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,72, для дабигатрана ОР 0,68, 95% ДИ 0,64–0,74, для ривароксабана ОР 0,73, 95% ДИ 0,68–0,79), так и больных с ХБП (для апиксабана ОР 0,50, 95% ДИ 0,45–0,56, для дабигатрана ОР 0,54, 95% ДИ 0,49–0,59, для ривароксабана ОР 0,53, 95% ДИ 0,49–0,58). Годовая заболеваемость ОПП последовательно возрастала по мере увеличения суммарного балла по шкале CHA2DS2-VASc для пациентов, получавших как ПОАК, так и варфарин, независимо от сопутствующей ХБП. При многофакторном регрессионном анализе подтверждено, что терапия всеми тремя ПОАК ассоциировалась с более низким риском ЛИ ОПП по сравнению с применением варфарина независимо от сопутствующей ХБП [33].

Сходные данные получены в систематическом обзоре и метаанализе [34] рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, опубликованном в 2021 г. В анализ вошли 18 исследований и данные о 285 201 пациенте с ФП: 118 863 пациента получали варфарин, 166 338 – ПОАК. В группе ПОАК отмечалась более низкая частота неблагоприятных почечных исходов по сравнению с группой варфарина: более низкий риск ОПП (ОР 0,70, 95% ДИ 0,64–0,76;  $p < 0,001$ ), более низкий риск ухудшения функции почек, трактуемого как снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 25\%$  (ОР 0,83, 95% ДИ 0,73–0,95;  $p = 0,006$ ), более низкий риск удвоения уровня креатинина в сыворотке крови (ОР 0,58, 95% ДИ 0,41–0,82;  $p = 0,002$ ) и, наконец, более низкий риск достижения терминальной стадии почечной недостаточности (ОР 0,82, 95% ДИ 0,78–0,86;  $p < 0,001$ ).

ПОАК имели преимущества перед варфарином в снижении заболеваемости ОПП у пациентов с ФП и в другом исследовании [35] ретроспективного дизайна ( $n = 3657$ ; средний период наблюдения –  $3,3 \pm 0,9$  года). После выполнения процедуры псевдорандомизации частота ОПП в группе варфарина и ПОАК составила 8,9 и 4,4% соответственно ( $p < 0,001$ ).

Имеющиеся данные позволяют говорить, что с точки зрения снижения риска развития ОПП и в силу наличия широкого спектра важных плеiotропных нефропротективных эффектов среди ПОАК особое место занимает ривароксабан – прямой ингибитор Ха фактора свертывания (препарат Ксарелто®).

В ретроспективном когортном исследовании [36] с участием пациентов с неклапанной ФП ( $n = 9769$ ) сравнивали влияние варфарина и ПОАК (апиксабан,

дабигатран и ривароксабан) на четыре «почечные» конечные точки:

- 1) снижение расчетной СКФ на  $\geq 30\%$ ;
- 2) удвоение уровня креатинина крови;
- 3) развитие ОПП;
- 4) дебют почечной недостаточности.

Среди прочих результатов исследования установлено, что в отличие от варфарина терапия ПАОК в целом ассоциировалась со снижением риска падения СКФ на  $\geq 30\%$  (ОР 0,77, 95% ДИ 0,66–0,89;  $p < 0,001$ ), удвоения сывороточного креатинина (ОР 0,62, 95% ДИ 0,40–0,95;  $p = 0,03$ ) и ОПП (ОР 0,68, 95% ДИ 0,58–0,81;  $p < 0,001$ ). Среди отдельных ПАОК по сравнению с варфарином только ривароксабан статистически значимо влиял на максимальное количество конечных точек: снижал риск ОПП (ОР 0,69, 95% ДИ 0,57–0,84), уменьшал риск падения СКФ на  $\geq 30\%$  (ОР 0,73, 95% ДИ 0,62–0,87) и удвоения креатинина (ОР 0,46, 95% ДИ 0,28–0,75). Другой ингибитор Ха фактора свертывания – аликсабан в отличие от варфарина не продемонстрировал статистически значимого влияния ни на одну почечную конечную точку. В свою очередь на фоне применения дабигатрана выявлено уменьшение риска ОПП и риска снижения СКФ на  $\geq 30\%$  [36]. М. Böhm и соавт. [28] оценивали риски развития ОПП, прогрессирования ХБП до стадии 5 и возникновения показаний для проведения гемодиализа среди пациентов с неклапанной ФП, у которых впервые в жизни была инициирована терапия либо ривароксабаном ( $n = 36\ 318$ ), либо варфарином ( $n = 36\ 218$ ). В общей популяции участников исследования ХБП стадий 3 и 4 исходно присутствовала у 5 и 1% пациентов соответственно, протеинурия – у 2%. По сравнению с варфарином ривароксабан на 19% (95% ДИ 13–25) обеспечивал снижение риска ОПП и на 18% (95% ДИ 9–26) уменьшал риск прогрессирования ХБП до стадии 5 или возникновения потребности в гемодиализе [28].

В основе подобных преимуществ ривароксабана (препарат Ксарелто®) в аспекте риска ОПП и нефропротекции лежит ряд дополнительных эффектов помимо антикоагулянтного. Согласно имеющимся данным, центральная роль здесь принадлежит рецепторам, активируемым протеазами (protease-activated receptors, PAR), и способности ривароксабана подавлять их активность [29, 37–39]. Указанные рецепторы выступают в роли посредников в эффектах системы гемостаза на такие универсальные патофизиологические процессы, как воспаление и ремоделирование тканей. PAR представляют собой рецепторы, сопряженные с G-белками, относятся к классу А последних (или родопсин-подобных) и преимущественно организованы в пределах липидных рафт (микродоменов плазматической мембраны, богатых гликофинголипидами и холестеринном) [39]. На сегодняшний день идентифицировано четыре типа PAR (PAR1, PAR2, PAR3 и PAR4). В отличие от класса С- рецепторов, сопряженных с G-белками, являющихся облигатными димерами и в основном участвующих в метаболических процессах, PAR могут

функционировать и как протомеры, и как гетеродимеры [39]. Эта особенность позволяет PAR активировать многообразные сигнальные пути в той или иной ткани, в тех или иных условиях, а также в различном временном континууме. PAR участвуют в реализации клеточного ответа, в качестве инициатора развития которого выступают различные звенья коагуляционного гемостаза, например фактор IIa (взаимодействует с PAR1, PAR3 и PAR4), активированный протеин С (PAR1 и PAR3), фактор Ха (PAR2), плазмин (PAR1 и PAR4), а также протеазы, не принимающие участия в каскаде гемостаза, например матриксная металлопротеиназа 1 (реализует свои эффекты через PAR1), триптаза и матриптаза (PAR2), катепсин G (PAR4) и катепсин S (PAR2) [40]. PAR широко представлены в различных структурных элементах почки: в эндотелиоцитах сосудистой системы почек экспрессируются PAR1 и PAR2, в подоцитах – PAR2 и PAR3 [39]. При остром повреждении клубочков на фоне воспаления клетки, инфильтрирующие клубочек нефрона, и потенциально собственно клеточные элементы почки, вовлеченные в патологический процесс, начинают экспрессировать коагуляционные протеазы, что приводит к активации каскада коагуляции [40]. Затем на поверхности поврежденных клеток клубочка происходит сборка комплексов, состоящих из факторов свертывания Ха и V, что в свою очередь интенсифицирует образование тромбина. В дальнейшем фактор Ха и тромбин индуцируют прогрессирующую дисфункцию гломерулярных клеток через PAR2 и PAR1 соответственно. При этом передача сигналов тромбина через PAR1 может включать сопутствующую активацию и PAR2, что указывает на важную роль последнего в ОПП [39].

В экспериментальных исследованиях ингибирование фактора Ха (прямой терапевтический эффект ривароксабана) способствовало уменьшению выраженности поражения почек у лабораторных грызунов с мезангиопролиферативным гломерулонефритом. Это свидетельствует о значимости трансдукции сигналов на уровне клеток мезангия через PAR2 [40, 41]. Подобные результаты говорят и о том, что запуск специфических внутриклеточных сигнальных путей факторами свертывания в почках может способствовать усугублению тяжести, в частности быстро прогрессирующего гломерулонефрита независимо от образования фибрина, принимающего участие в формировании «полулуний» в клубочке [39]. Таким образом, нокаут PAR1 или PAR2 уменьшает прогрессирование экспериментального гломерулонефрита у мышей, демонстрируя, что передача сигналов PAR управляет этим гломерулярным заболеванием, опосредованным иммунными клетками.

Факторы коагуляционного гемостаза могут играть роль и в прогрессировании повреждения канальцевой системы почек, сходным образом реализуя свои эффекты через PAR [39]. Как известно, плазмин активирует натриевые и кальциевые каналы проксимальных тубул при протеинурии, соответствующей критериям нефротического диапазона [39]. Кроме того, тромбин может стимулировать пролиферацию и провоспалительные

изменения в культуре клеток проксимальных канальцев человека [42]. С позиции роли PAR в усугублении повреждения канальцев следует отметить, что описанные выше патологические сдвиги в тубулярной системе почек оказались воспроизводимыми с помощью пептидов, активирующих именно PAR2 (но не другие их подтипы). Здесь необходимо снова напомнить, что для PAR2 соответствующим лигандом является фактор свертывания Ха, который ингибирует ривароксабан, тем самым потенциально способствуя уменьшению выраженности повреждения канальцев почек.

Дополнительную роль в ренопротективных эффектах ривароксабана могут играть его антиатеросклеротический потенциал и благоприятное влияние на функцию эндотелия, ведь ОПП (прежде всего на уровне клубочка) в своем инициальном звене имеет повреждение микроциркуляторного русла почек [30, 38, 43, 44]. Как уже отмечалось, фактор Ха взаимодействует с PAR-1 и PAR-2, и повышение экспрессии именно этих типов рецепторов отмечается в очагах поражения эндотелия сосудов, в том числе атеросклеротического генеза [30]. Помимо гемостатического эффекта фактор Ха ассоциируется с такими типовыми патофизиологическими состояниями, как воспаление, фиброз тканей и ремоделирование сосудистого русла, участвует в реализации сигнальных путей при воспалении, а также повышает экспрессию молекул клеточной адгезии и провоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина 1-бета и фактора некроза опухоли альфа) [30]. Более того, фактор Ха стимулирует пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов (представляющих собой компонент атеросклеротических бляшек) посредством активации PAR2, изменяя тем самым состав и процесс аккумуляции экстрацеллюлярного матрикса [30]. О важной роли PAR2 в генезе воспаления свидетельствует тот факт, что, согласно экспериментальным данным, снижение их экспрессии ведет к уменьшению выраженности воспалительных изменений, а индукция окислительного стресса, наоборот, увеличивает количество функционирующих PAR2 [45–47].

В контексте указанных патофизиологических взаимосвязей между Ха фактором свертывания и поражением сосудистого русла необходимо отметить, что ривароксабан как прямой ингибитор последнего доказал свои ангиопротективные эффекты, опосредованные PAR2 (в том числе на уровне почек), в ряде исследований:

- ✓ уменьшал выраженность повреждения почек у пациентов с артериальной гипертензией [37];
- ✓ улучшал функцию эндотелия по данным эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях экспериментально индуцированного сахарным диабетом [38];
- ✓ замедлял прогрессирование атеросклероза, снижал скорость накопления липидов в сосудистой стенке и повышал стабильность атеросклеротических бляшек за счет подавления провоспалительной активности макрофагов (пенистых клеток) и супрессии матриксной металлопротеиназы 9 [43];

✓ подавлял образование неоинтимы при моделировании механического повреждения эндотелия [44]. В исследовании X. Yao и соавт. [37] среди ингибиторов Ха фактора свертывания в сравнении с варфарином только ривароксабан (но не аписабан) снижал риск развития ОПП и удвоения уровня креатинина крови, а также замедлял прогрессивное уменьшение СКФ. Подобные ренопротективные эффекты ривароксабана, вероятно, отчасти отражают способность препарата снижать в целом сердечно-сосудистый риск, которая не доказана на сегодняшний день у других ПОАК [48, 49].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies, COMPASS) [48, 49] изучали преимущества добавления ривароксабана к терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. В исследовании COMPASS ривароксабан обеспечивал снижение риска сердечно-сосудистой смерти, инсульта и инфаркта миокарда на 24%. Не исключено, что такое выраженное положительное влияние препарата в виде снижения сердечно-сосудистого и почечного риска может быть связано с его дополнительными плейотропными эффектами, особенностями модулирования активности PAR2-рецепторов, отличными от таковых аписабана, а также потенциальными различиями в иммуногенности молекул препаратов (возможно, более низкой у ривароксабана), поскольку в генезе ОПП ведущую роль нередко играют иммунологические механизмы. Но, безусловно, все указанные предположения требуют изучения в рамках специально спланированных крупномасштабных исследований.

Следует отметить, что ривароксабан (препарат Ксарелто®) доказал эффективность и в замедлении темпов прогрессирования ХБП [34, 50]. Необходимо подчеркнуть удобство его применения у пациентов с данным заболеванием. Основным критерием выбора дозы Ксарелто® при ФП является клиренс креатинина: при значении данного показателя  $\geq 50$  мл/мин доза препарата составляет 20 мг один раз в сутки, при клиренсе креатинина в диапазоне 15–49 мл/мин препарат применяется в дозе 15 мг один раз в сутки. При повышении клиренса креатинина от  $< 50$  мл/мин до  $\geq 50$  мл/мин дозу Ксарелто® увеличивают до 20 мг один раз в сутки. У пациентов с ФП, перенесших чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарных артерий, Ксарелто® в составе двойной терапии с ингибитором рецепторов P2Y12 используется в уменьшенной до 15 мг один раз в сутки дозе при клиренсе креатинина  $\geq 50$  мл/мин и уменьшенной до 10 мг один раз в сутки дозе при клиренсе креатинина 30–49 мл/мин. По истечении 12 месяцев после вмешательства ингибитор рецепторов P2Y12 отменяют и дозу Ксарелто® увеличивают до стандартной (в соответствии с клиренсом креатинина). ☺



## Литература

---

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. М., 2014.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012; 2 (1): 1–126.
3. Ghane S.F., Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J. Renal Inj. Prev.* 2015; 4 (3): 57–60.
4. Sales G., Foresto R. Drug-induced nephrotoxicity. *Assoc. Med. Bras.* 2020; 66 (1): 82–90.
5. Kaufman J., Dhakal M., Patel B., Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 17 (2): 191–198.
6. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39 (5): 930–936.
7. Schetz M., Dasta J., Goldstein S., Golper T. Drug induced acute kidney injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2005; 11 (6): 555–565.
8. Ali T., Khan I., Simpson W., et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18 (4): 1292–1298.
9. Wang H.E., Muntner P., Chertow G.M., et al. Kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35 (4): 349–355.
10. Thakar C.V., Christianson A., Freyberg R., et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit. Care Med.* 2009; 37 (9): 2552–1558.
11. Смирнов А.В., Румянцев А.И. Острое повреждение почек. Ч. I. *Нефрология.* 2020; 24 (1): 67–95.
12. Kane-Gill S.L., Goldstein S.L. Drug-induced acute kidney injury: a focus on risk assessment for prevention. *Crit. Care Clin.* 2015; 31 (4): 675–684.
13. Ympa Y.P., Sakr Y., Reinhart K., Vincent J.L. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2005; 118 (8): 827–832.
14. Gruberg L., Weissman N.J., Pichard A.D., et al. Impact of renal function on morbidity and mortality after percutaneous aortocoronary saphenous vein graft intervention. *Am. Heart J.* 2003; 145 (3): 529–534.
15. Uchino S., Kellum J.A., Bellomo R., et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA.* 2005; 294 (7): 813–818.
16. Anathhanam S., Lewington A.J. Acute kidney injury. *J. R. Coll. Physicians Edinb.* 2013; 43 (4): 323–328.
17. Tisdale J.E., Miller D.A. Drug induced diseases: prevention, detection, and management. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2018.
18. Izzedine H., Perazella M.A. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int. Rep.* 2017; 2 (4): 504–514.
19. Mehta R.L., Awdishu L., Davenport A., et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88 (2): 226–234.
20. Perazella M.A. Update on the renal effects of anticancer agents. *J. Onco-Nephrology.* 2017; 1 (3): 170–178.
21. Finkel K., Perazella M., Cohen E. Chemotherapy and radiation related kidney diseases. *Onco-Nephrology.* 2019; 4: 127–196.
22. Paller M.S. Drug-induced nephropathies. *Med. Clin. North Am.* 1990; 74 (4): 909–917.
23. Jackson B., Matthews P.G., McGrath B.P., et al. Angiotensin converting enzyme inhibition in renovascular hypertension: frequency of reversible renal failure. *Lancet.* 1984; 1 (8370): 225–226.
24. Mason N.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and renal function. *Ann. Pharmacother.* 1990; 24 (5): 496–505.
25. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U., et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in relation to renal function over time: insights from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016; 1 (4): 451–460.
26. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y., et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation.* 2016; 134 (1): 37–47.
27. Brodsky S., Eikelboom J., Hebert L.A. Anticoagulant-related nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 29 (12): 2787–2793.
28. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S.J., et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (23): 2481–2493.
29. Coleman C.I., Kreutz R., Sood N., et al. Rivaroxaban's impact on renal decline in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a US MarketScan Claims Database Analysis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2019; 25: 1076029619868535.
30. Han K.H., O'Neill W.C. Increased peripheral arterial calcification in patients receiving warfarin. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5 (1): e002665.
31. Van Gorp R.H., Schurgers L.J. New insights into the pros and cons of the clinical use of vitamin K antagonists (VKAs) versus direct oral anticoagulants (DOACs). *Nutrients.* 2015; 7 (11): 9538–9557.
32. Rennenberg R.J., van Varik B.J., Schurgers L.J., et al. Chronic coumarin treatment is associated with increased extracoronary arterial calcification in humans. *Blood.* 2010; 115 (24): 5121–5123.

33. Chan Y.H., Yeh Y.H., Hsieh M.Y., et al. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: a nationwide cohort study in Taiwan. *Int. J. Cardiol.* 2018; 265: 83–89.
34. Tufano A., Coppola A., Contaldi P., et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (4): 382–388.
35. Luo S., Derbas L.A., Wen Y., et al. Oral anticoagulants and relative risk of acute kidney injury in patients with atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. *Am. Heart J. Plus: Cardiol. Res. Pract.* 2022; 15: 100132.
36. Lee W.C., Lee P.W., Wu P.J., et al. The impact on renal function after long-term use of anticoagulants in atrial fibrillation patients. *Thromb. J.* 2021; 19 (1): 98.
37. Yao X., Tangri N., Gersh B.J., et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70 (21): 2621–2632.
38. Ichikawa H., Shimada M., Narita M., et al. Rivaroxaban, a direct factor Xa inhibitor, ameliorates hypertensive renal damage through inhibition of the inflammatory response mediated by protease-activated receptor pathway. *J. Am. Heart Assoc.* 2019; 8 (8): e012195.
39. Pham P.T., Fukuda D., Yagi S., et al. Rivaroxaban, a specific FXa inhibitor, improved endothelium-dependent relaxation of aortic segments in diabetic mice. *Sci. Rep.* 2019; 9: 11206.
40. Madhusudhan T., Kerlin B.A., Isermann B. The emerging role of coagulation proteases in kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2016; 12 (2): 94–109.
41. Nomura K., Liu N., Nagai K., et al. Roles of coagulation pathway and factor Xa in rat mesangioproliferative glomerulonephritis. *Lab. Invest.* 2007; 87 (2): 150–160.
42. Tanaka M., Arai H., Liu N., et al. Role of coagulation factor Xa and protease-activated receptor 2 in human mesangial cell proliferation. *Kidney Int.* 2005; 67 (6): 2123–2133.
43. Vesey D.A., Cheung C.W., Kruger W.A., et al. Thrombin stimulates proinflammatory and proliferative responses in primary cultures of human proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2005; 67 (4): 1315–1329.
44. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2015; 242 (2): 639–646.
45. Hara T., Fukuda D., Tanaka K., et al. Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur. J. Pharmacol.* 2018; 820: 222–228.
46. Ferrell W.R., Lockhart J.C., Kelso E.B., et al. Essential role for proteinase-activated receptor-2 in arthritis. *J. Clin. Investig.* 2003; 111 (1): 35–41.
47. Aman M., Hirano M., Kanaide H., Hirano K. Upregulation of proteinase-activated receptor-2 and increased response to trypsin in endothelial cells after exposure to oxidative stress in rat aortas. *J. Vasc. Res.* 2010; 47 (6): 494–506.
48. Cicala C., Pinto A., Bucci M., et al. Protease-activated receptor-2 involvement in hypotension in normal and endotoxemic rats in vivo. *Circulation.* 1999; 99 (19): 2590–2597.
49. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1319–1330.
50. Bosch J., Eikelboom J.W., Connolly S.J. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) trial. *Can. J. Cardiol.* 2017; 33 (8): 1027–1035.

### Oral Anticoagulants and Acute Kidney Injury: How to Reduce Risks

N.A. Shatalova<sup>1</sup>, Yu.A. Isaakyan<sup>2</sup>, S.V. Batyukina<sup>1</sup>, M.V. Klepikova, PhD<sup>1</sup>, A.I. Kochetkov, PhD<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova, PhD, Prof.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow Medical State University

Contact person: Olga D. Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

*Acute kidney injury (AKI) is a life-threatening event and represents the rapid development of organ dysfunction. There are many reasons that can cause this dangerous condition, including taking oral anticoagulants. Oral anticoagulants are a group of drugs that prevent thrombotic events, and are widely used in therapeutic practice. Rational use of anticoagulants in patients can reduce the risk of AKI and in some cases even have a nephroprotective effect.*

**Key words:** acute kidney injury, oral anticoagulants, vitamin K antagonists, warfarin, new oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, protease-activated receptors, nephroprotection