

DOI: 10.21802/artm.2026.1.37.67
УДК 616.61-002.3-089.87:615.273.06**РОЛЬ АПІКСАБАНУ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТРОМБОЕМБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ І МОДУЛЯЦІЇ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ НЕФРОТИЧНОМУ СИНДРОМІ**І.С. Михалойко¹, Р.І. Яцишин¹, І.Я. Михалойко²¹Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. акад. Є.М. Нейка, м. Івано-Франківськ, Україна²Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра хірургічних хвороб, м. Івано-Франківськ, Україна

ORCID ID: 0000-0002-7943-9029, Scopus ID: 57218870565, e-mail: iralishn@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-1262-5609, Scopus ID: 56841572600, e-mail: yatsyshyn25@gmail.com

ORCID ID: 0000-0002-6288-1806, Scopus ID: 57218870564, e-mail: muxalojko@i.ua

Резюме. Метою дослідження було оцінити ефективність, безпеку та можливі плейотропні ефекти апіксабану порівняно з варфарином у пацієнтів із нефротичним синдромом (НС), спричиненим первинним гломерулонефритом (ГН). У проспективне когортне дослідження включено 65 пацієнтів із біопсійно підтвердженим первинним ГН. Пацієнти отримували варфарин (І група, n=32) або апіксабан (ІІ група, n=33) протягом 6 місяців. Оцінювали клінічні події, частоту тромбоемболічних і геморагічних ускладнень, а також зміни запальних (ІЛ-6, ФНП- α), фібротичного (ТФР- β_1) і коагуляційного (тромбін) маркерів у сироватці та сечі.

Тромбоемболічних ускладнень не виявлено в жодній групі, що підтверджує ефективність обох препаратів у профілактиці тромбозів при НС. Частота геморагічних подій була достовірно нижчою у групі апіксабану (9,1 % проти 37,5 % при варфарині, $p=0,01$); усі кровотечі мали легкий характер, переважно носові, ясенні або підшкірні, та не потребували відміни лікування чи госпіталізації.

В обох групах спостерігалось поступове зниження рівнів ІЛ-6, ФНП- α , ТФР- β_1 і тромбіну, більш виражене при застосуванні апіксабану ($p<0,05$). Через 6 місяців терапії зниження прозапальних цитокінів і ТФР- β_1 було статистично значущим у групі апіксабану, що свідчить про його потенційний вплив на запальні й фібротичні процеси в нирковій тканині. Зменшення рівня тромбіну, особливо в сечі, вказує на пригнічення локальної коагуляційно-запальної активації в мікросудинному руслі нирок.

Отже, апіксабан продемонстрував високу ефективність і безпеку для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із НС на тлі первинного ГН, а також потенційні плейотропні властивості – протизапальні, антифібротичні та нефропротективні. Для остаточного підтвердження цих результатів потрібні подальші багаточентрові дослідження з більшою вибіркою, тривалішим періодом спостереження та використанням молекулярно-біологічних методів.

Ключові слова: нефротичний синдром, гломерулонефрит, апіксабан, варфарин, ІЛ-6, ФНП- α , ТФР- β_1 , тромбін, запалення, фіброз.

Вступ. Нефротичний синдром (НС), що переважно виникає на тлі первинного гломерулонефриту (ГН), залишається однією з клінічних форм із найбільшим ризиком тромбоемболічних ускладнень. За даними сучасних досліджень, венозні тромбози, включно з тромбозом глибоких вен, легеневою емболією та тромбозом ниркових вен можуть виникати у 30–45 % пацієнтів із НС, особливо за наявності вираженої гіпоальбумінемії [1]. Патогенез тромбофілії при НС є багатоконпонентним і охоплює втрату із сечею природних антикоагулянтів (антитромбін III, протейн C), підвищення рівня проагрегантних білків (фібриноген, фактор VIII), гіперактивність тромбоцитів, а також ендотеліальну дисфункцію [2]. Незважаючи на існуючі рекомендації, зокрема KDIGO 2021, щодо розгляду антикоагулянтної терапії при низькому рівні сироваткового альбуміну пацієнтів із ГН, питання ефективності, доцільності й безпеки такої терапії залишається відкритим, насамперед у зв'язку з обмеженими клінічними доказами [3].

Серед сучасних альтернатив традиційним антикоагулянтам підвищений інтерес викликають прямі оральні антикоагулянти (ПОАК), зокрема апіксабан – селективний інгібітор фактора Ха. Препарат має низку

фармакологічних переваг: високу біодоступність, стабільний профіль безпеки, відсутність потреби в рутинному лабораторному моніторингу, мінімальну залежність від ниркової екскреції, що робить його клінічно доцільним для застосування у пацієнтів із хронічним ураженням нирок [4, 5].

Водночас апіксабан привертає дедалі більшу увагу не лише як засіб тромбопрофілактики, але і як потенційний модулятор патологічних процесів, що лежать в основі прогресування хвороб нирок. Наявні доклінічні дані свідчать про його плейотропні ефекти, серед яких є пригнічення експресії прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α), молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1), зниження генерації вільних кисневих радикалів, а також модулювання фіброгенезу через сигнальні шляхи PAR-2 [6, 7]. Ці властивості можуть мати важливе значення в контексті гломерулярного запалення та фіброзу, однак їхня клінічна значущість залишається погано вивченою.

Окрему наукову цінність становить аналіз молекулярних маркерів у сечі, які можуть служити неінвазивними індикаторами активності запалення та фіброзу в клубочках. Серед них особливий інтерес викликає тромбін у сечі (тромбінурія) –

перспективний, хоча наразі недостатньо досліджений біомаркер. Його поява, ймовірно, свідчить про локальну активацію коагуляційного каскаду або порушення цілісності клубочкового бар'єра [8, 9].

У світлі вищенаведеного актуальним є не лише оцінка ефективності апіксабану в запобіганні тромбоемболічним подіям, а й вивчення його плейотропних ефектів, зокрема впливу на активність запалення, фіброзу та рівень тромбіну в сечі. Такий підхід дозволяє не лише оцінити безпеку та доцільність застосування апіксабану у пацієнтів із НС, а й виявити потенційні нефропротективні властивості цього препарату.

Мета дослідження – оцінити ефективність і безпеку апіксабану для тромбопрофілактики в пацієнтів із НС, зумовленим первинним ГН, а також проаналізувати його можливі плейотропні ефекти.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження мало дизайн проспективного когортного спостереження та проводилося у 2022–2025 роках на базі КНП «Івано-Франківська обласна клінічна лікарня». У ньому взяли участь 65 пацієнтів із нещодавно верифікованим НС, асоційованим із біопсійно підтвердженим первинним ГН. Дослідження здійснювалося згідно з міжнародними етичними принципами (Гельсінська декларація, Загальна декларація ЮНЕСКО з біоетики та прав людини), з попереднім схваленням локальним комітетом з етики ІФНМУ (протокол №124/21 від 29.11.2021). Усі учасники надали письмову інформовану згоду.

Критерії включення: пацієнти віком ≥ 18 років із діагнозом НС, встановленим протягом останнього місяця, та рівнем рШКФ >60 мл/хв/1,73 м².

Критерії виключення: наявність системних хвороб сполучної тканини, васкулітів, цукрового діабету, серцево-судинних подій в анамнезі, СН III–IV класу, злоякісних новоутворень, гострих інфекцій, печінкової недостатності, психічних розладів або відмова від участі в дослідженні.

Серед 65 пацієнтів, включених у дослідження, переважали чоловіки – 52 особи (80,0 %; 95% ДІ: 68,7–87,9), жінки становили 13 випадків (20,0 %; 95% ДІ: 12,1–31,3). Середній вік обстежених був 45 (40–49) років.

Діагностика ГН і НС базувалася на клінічних, лабораторних і морфологічних критеріях згідно з настановами KDIGO 2021 [3].

Усі 65 випадків ГН були морфологічно верифіковані. Найбільшу частку становили пацієнти з мезангіопроліферативним ГН – 18 осіб (27,7 %; 95% ДІ: 18,3–39,6), мембранозною нефропатією – 16 пацієнтів (24,6 %; 95% ДІ: 15,8–36,3), фокально-сегментарним гломерулосклерозом – 14 випадків (21,5 %; 95% ДІ: 13,3–33,0), хворобою мінімальних змін – 11 пацієнтів (16,9 %; 95% ДІ: 9,7–27,8) та мембранопроліферативним (мезангіокапілярним) ГН – 6 пацієнтів (9,2 %; 95% ДІ: 4,3–18,7). Такий спектр морфологічних форм забезпечує достатню варіативність для оцінки ефективності терапевтичних стратегій у різних підгрупах.

Залежно від гістологічного варіанта ГН і перебігу захворювання, пацієнтам призначали патогенетичну терапію із застосуванням глюкокортикостероїдів та цитостатиків. Усі пацієнти отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II. Крім того, 56 пацієнтів (86,2 %; 95% ДІ: 75,7–92,5) отримували інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2 типу.

Профілактична антикоагулянтна терапія призначалася згідно з настановами KDIGO та алгоритмом Lin і співавт. [10] із урахуванням рівня сироваткового альбуміну та індивідуального ризику кровотеч (HAS-BLED) [11]. Пацієнтів було розподілено на дві групи:

- Група I (n = 32) – варфарин із контролем МНВ;
- Група II (n = 33) – апіксабан у дозі 5 мг двічі на добу (або 2,5 мг двічі на добу за маси тіла ≤ 60 кг).

Контрольну групу становили 20 здорових добровольців. Період спостереження становив 6 місяців. Оцінювання проводилося у три часові точки: на початку лікування, через 1 місяць та через 6 місяців лікування. Всім учасникам визначали концентрацію ІЛ-6, ФНП- α та ТФР- β 1 у сироватці крові та сечі. Кількісну оцінку проводили методом ELISA з використанням наборів MyBioSource (США): чутливість $<2,9$ пг/мл для ІЛ-6, <7 пг/мл для ФНП- α і 18,75 пг/мл для ТФР- β 1; діапазони – 7,8–500, 15,6–1000 і 31,25–2000 пг/мл відповідно.

Тромбін у крові та сечі також визначали методом ELISA (MyBioSource, США). Зразки ранкової сечі центрифугували при 1500 об/хв протягом 10 хв, після чого надосадову рідину (1–2 мл) заморожували при -20 °C до моменту аналізу. Метод дозволяв виявляти тромбін у межах 0,312–20 нг/мл із чутливістю 0,06 нг/мл.

Первинні кінцеві точки: частота тромбоемболічних ускладнень (тромбоз глибоких вен, ТЕЛА, ішемічний інсульт) і випадки клінічно значущих кровотеч.

Вторинні кінцеві точки: зміни запальних та фібротичних маркерів у біологічних рідинах, функціональні показники нирок (рШКФ, протеїнурія).

Статистична обробка здійснювалася у Statistica 8 (StatSoft). Якісні дані представлено у вигляді частот із 95 % ДІ. Для оцінки нормальності використовували критерій Шапіро–Вілка. Порівняння між групами проводили з використанням t-критерію Стьюдента, U-критерію Манна–Уїтні та точного критерію Фішера. Рівень статистичної значущості – $p < 0,05$. Додатково обчислювали відношення шансів (ВШ) із 95% ДІ.

Результати дослідження та їх обговорення. Основні демографічні, клінічні та лабораторні характеристики досліджуваної когорти пацієнтів подано в таблиці 1.

Як показано в ній, між двома групами не було статистично значущих відмінностей у вихідних демографічних і клінічних характеристиках. Вихідні концентрації ключових запальних маркерів (ІЛ-6, ФНП- α), фібротичного маркера ТФР- β 1 та тромбіну у зразках сироватки та сечі пацієнтів подані в таблиці 2.

Таблиця 1

Вихідні характеристики досліджуваних груп

	I група (n = 32)	II група (n = 33)	p-значення
Вік, роки, Ме (Q25–Q75)	45 (38–49)	46 (40–52)	0,63
Стать, чоловіки (%; 95% CI)	84,4 (68,1–93,5)	75,8 (59,0–87,2)	0,537
Стать, жінки (%; 95% CI)	15,6 (6,8–31,8)	24,2 (12,7–41,0)	0,537
Мембранозна нефропатія (%; 95% CI)	25,0 (13,1–42,1)	24,2 (12,7–41,0)	1,000
Мезангіопроліферативний ГН (%; 95% CI)	31,3 (17,6–49,2)	24,2 (12,7–41,0)	0,781
Фокально-сегментарний гломерулосклероз (%; 95% CI)	18,8 (8,9–35,3)	24,2 (12,7–41,0)	0,764
ГН з мінімальними змінами (%; 95% CI)	15,6 (6,8–31,8)	18,2 (8,6–34,1)	1,000
Мезангіокапілярний ГН (%; 95% CI)	9,4 (3,2–24,0)	9,1 (3,1–24,0)	1,000
Креатинін, мкмоль/л, Ме (Q25–Q75)	93,4 (71,5–108,2)	89,7 (70,1–105,3)	0,842
Сечовина, ммоль/л, Ме (Q25–Q75)	7,3 (5,4–8,3)	7,6 (5,6–8,7)	0,736
Загальний холестерин, ммоль/л Ме (Q25–Q75)	7,9 (6,5–9,1)	7,7 (6,3–9,4)	0,694
Сироватковий альбумін, г/л Ме (Q25–Q75)	24 (20–28)	23 (19–27)	0,872
рШКФ, мл / хв / 1.73 м ² Ме (Q25–Q75)	67 (61–82)	72 (63–89)	0,684
ДБВ, г / добу, Ме (Q25–Q75)	6,5 (4,2–7,2)	6,3 (4,9–7,8)	0,478
Д-дімер, мг/л, Ме (Q25–Q75)	1,45 (0,92–1,75)	1,33 (0,89–1,64)	0,372
Тромбоцити (*10 ⁹ /л), Ме (Q25–Q75)	225 (182–278)	267 (175–325)	0,142
МНВ, Ме (Q25–Q75)	0,9 (0,8–1,0)	1,0 (0,9–1,1)	0,925
АЧТЧ (с), Ме (Q25–Q75)	42 (33–51)	45 (37–52)	0,672
ПЧ (с), Ме (Q25–Q75)	12 (11–13)	12 (11–14)	0,945
Фібриноген (г/л), Ме (Q25–Q75)	5,9 (4,8–6,7)	6,4 (5,5–7,5)	0,471

Примітка: * ДІ – довірчий інтервал, ДБВ – добова втрата білка, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, АЧТЧ – активований частковий тромбoplastинний час, ПЧ – протромбіновий час, Ме (Q25–Q75) – медіана та квартилі.

Таблиця 2

Базові рівні запальних і фібротичних маркерів та тромбіну в сироватці та сечі пацієнтів

Показник	Контрольна група (n=20)	I група (n = 32)	II група (n = 33)
ІЛ-6 у сироватці, пг/мл Ме (Q25–Q75)	23,1 (18,3–29,6)	85,4 (67,6–115,8) p=0,008	95,7 (72,1–119,5) p=0,006 p _I =0,683
ІЛ-6 у сечі, пг/мл Ме (Q25–Q75)	8,3 (7,1–9,5)	58,8 (37,9–79,4) p<0,001	63,3 (41,9–88,5) p<0,001 p _I =0,831
ФНП-α у сироватці, пг/мл Ме (Q25–Q75)	27,8 (25,3–29,7)	129,8 (97,3–142,5) p<0,001	124,8 (85,3–137,9) p<0,001 p _I =0,428
ФНП-α у сечі, пг/мл Ме (Q25–Q75)	16,6 (15,1–19,3)	51,5 (36,3–55,3) p=0,023	54,7 (48,8–57,9) p=0,016 p _I =0,632
ТФР-β ₁ у сироватці, пг/мл Ме (Q25–Q75)	68,4 (51,7–75,9)	271,5 (236,6–316,8) p<0,001	285,9 (245,1–346,2) p<0,001 p _I =0,791
ТФР-β ₁ у сечі, пг/мл Ме (Q25–Q75)	35,8 (31,5–38,4)	674,5 (537,6–867,2) p<0,001	723,2 (568,4–948,2) p<0,001 p _I =0,512
Тромбін у сироватці, нг/мл Ме (Q25–Q75)	0,68 (0,46–0,89)	0,96 (0,68–1,21) p=0,468	0,91 (0,62–1,25) p=0,437 p _I =0,512
Тромбін у сечі, нг/мл Ме (Q25–Q75)	0,38 (0,31–0,43)	9,1 (6,2–12,7) p<0,001	9,2 (6,4–13,5) p<0,001 p _I =0,675

Примітка: * p – статистична значущість відмінностей між групою I та групою II у порівнянні з контрольною групою; p_I – статистична значущість відмінностей між групою II у порівнянні з групою I.

Як видно з представлених даних, у пацієнтів I та II груп спостерігалось значне підвищення концентрацій усіх досліджуваних показників порівняно з контрольною групою, що свідчить про наявність вираженої системної та локальної запальної відповіді.

Рівень ІЛ-6 у сироватці був достовірно вищим у I групі ($p=0,008$) та II групі ($p=0,006$) відносно контролю. Аналогічна тенденція відзначалася для ІЛ-6 у сечі, де показники у пацієнтів обох груп суттєво перевищували контрольні значення ($p<0,001$).

Для ФНП- α також зафіксовано статистично значуще підвищення рівнів як у сироватці ($p<0,001$ для обох груп), так і в сечі ($p=0,023$ та $p=0,016$ відповідно) порівняно з контрольною групою.

Підвищення ТФР- β_1 у сироватці ($p<0,001$ для обох груп) і в сечі ($p<0,001$ для обох груп) свідчить про активацію фібротичних процесів у пацієнтів. На відміну від цих маркерів, рівні тромбіну у сироватці не демонстрували достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$), коли тромбін у сечі був значно підвищеним у пацієнтів I та II груп порівняно з контрольною ($p<0,001$).

Порівняння між I та II групами не виявило статистично значущих різниць для жодного з досліджуваних показників (усі $p_1>0,05$), що свідчить про схожий вихідний профіль запальної та фібротичної активності в обох підгрупах пацієнтів.

Тривалість профілактичної антикоагулянтної терапії варіювала від 1 до 6 місяців і визначалася тривалістю періоду, необхідного для досягнення ремісії НС. У середньому вона становила 134 (98–165) дні в пацієнтів I групи та 117 (82–147) днів у пацієнтів II групи. Статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p = 0,365$).

Під час періоду спостереження в обох досліджуваних групах не було зафіксовано жодного

випадку тромбоемболічних ускладнень. Водночас епізоди кровотеч спостерігалися у 12 з 32 пацієнтів (37,5 %; 95 % ДІ: 22,7–54,2) у I групі та у 3 із 33 пацієнтів (9,1 %; 95 % ДІ: 3,1–23,6) у II групі, що вказує на статистично значущу різницю між групами ($p = 0,01$).

Ймовірність розвитку кровотечі була значно вищою серед пацієнтів, які отримували варфарин, порівняно з тими, хто приймав апіксабан. Зокрема, показник шансів виникнення кровотечі становив 0,60 у групі варфарину та 0,10 у групі апіксабану. Розраховане відношення шансів (ВШ) дорівнювало 6,0 (95 % ДІ: 1,4–25,5; $p = 0,015$) і свідчить про те, що ризик розвитку кровотеч під час застосування варфарину був приблизно у шість разів вищий, ніж під час терапії апіксабаном.

Усі зафіксовані випадки кровотеч відповідали критеріям незначних за класифікацією Міжнародного товариства з тромбозу та гемостазу (ISTH). Вони включали носові кровотечі, кровоточивість ясен, посилену менструальну кровотечу та підшкірні синці. Жоден із цих епізодів не вимагав медичного втручання і не став причиною припинення антикоагулянтної терапії. Протягом усього періоду спостереження летальних випадків не зареєстровано.

З метою вивчення плейотропних ефектів апіксабану було проведено аналіз рівнів запальних і фібротичних біомаркерів, а також тромбіну через 1 та 6 місяців спостереження в обох групах пацієнтів (табл. 3). Така оцінка була спрямована на виявлення можливих плейотропних властивостей апіксабану, зокрема його потенційного впливу на системне запалення, процеси тканинного ремоделювання та регуляцію активності тромбіну як ключового медіатора коагуляційно-запальної взаємодії.

Таблиця 3

Динаміка запальних, фібротичних біомаркерів і тромбіну в сироватці та сечі через 1 і 6 місяців спостереження в обох досліджуваних групах

Група лікування	Вихідний рівень	1 місяць	6 місяців
ІЛ-6 у сироватці, пг/мл Ме (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	85,4 (67,6–115,8)	71,3 (56,4–98,2) $p=0,211$	59,3 (41,3–72,3) $p=0,042$ $p_1=0,056$
II група (n = 33)	95,7 (72,1–119,5)	47,2 (33,9–56,5) $p=0,001$	25,7 (17,3–35,2) $p=0,001$ $p_1=0,016$ $p_2=0,001$
ІЛ-6 у сечі, пг/мл Ме (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	58,8 (37,9–79,4)	42,5 (33,5–65,2) $p=0,415$	32,6 (21,7–41,7) $p=0,031$ $p_1=0,154$
II група (n = 33)	63,3 (41,9–88,5)	30,2 (22,3–44,6) $p=0,009$	15,6 (9,3–22,9) $p=0,001$ $p_1=0,034$ $p_2=0,027$
ФНП- α у сироватці, пг/мл Ме (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	129,8 (97,3–142,5)	83,2 (61,1–99,6) $p=0,037$	51,3 (36,7–78,4) $p=0,001$ $p_1=0,028$

II група (n = 33)	124,8 (85,3 –137,9)	62,3 (41,5–84,3) p=0,013	27,1 (19,4–36,2) p=0,001 p ₁ =0,007 p ₂ =0,018
ФНП-α у сечі, пг/мл Me (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	51,5 (36,3–55,3)	31,8 (26,4–46,5) p=0,156	25,3 (20,4–32,6) p=0,021 p ₁ =0,063
II група (n = 33)	54,7 (48,8 –57,9)	23,2 (18,6–30,2) p=0,018	16,9 (11,4–25,6) p=0,001 p ₁ =0,026 p ₂ =0,024
ТФР-β ₁ у сироватці, пг/мл Me (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	271,5 (236,6–316,8)	191,6 (178,3–218,3) p=0,037	110,6 (87,1–141,3) p=0,001 p ₁ =0,001
II група (n = 33)	285,9 (245,1 –346,2)	126,3 (103,5–162,9) p=0,001	73,4 (56,4–98,3) p=0,001 p ₁ =0,012 p ₂ =0,038
ТФР-β ₁ у сечі, пг/мл Me (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	674,5 (537,6 –867,2)	424,5 (310,6–523,8) p=0,035	145,5 (92,3–198,8) p=0,001 p ₁ =0,001
II група (n = 33)	723,2 (568,4 –948,2)	324,3 (284,5–459,4) p=0,001	68,3 (32,4–96,4) p=0,001 p ₁ =0,001 p ₂ =0,008
Тромбін у сечі, нг/мл Me (Q25–Q75)			
I група (n = 32)	9,1 (6,2–12,7)	6,5 (5,3–7,8) p=0,044	4,5 (2,2–6,1) p=0,012 p ₁ =0,054
II група (n = 33)	9,2 (6,4–13,5)	3,2 (1,2–4,7) p=0,008	0,9 (0,6–1,5) p=0,001 p ₁ =0,024 p ₂ =0,001

Примітка: *p – статистична значущість різниці між показниками до лікування та через 1 і 6 місяців після лікування; p₁ – статистична значущість різниці між показниками через 1 та 6 місяців після лікування; p₂ – статистична значущість різниці між показниками через 6 місяців після лікування у пацієнтів II групи порівняно з I групою.

В обох групах спостерігалася поступове зниження концентрацій ІЛ-6 у сироватці та сечі, що відображає зменшення системного й локального запалення. Проте вже через 6 місяців лікування у групі II показники ІЛ-6 були достовірно нижчими, ніж у групі I (сироватка: p₂=0,001; сеча: p₂=0,027), що свідчить про більш виражений протизапальний ефект апіксабану.

Подібна тенденція спостерігалася і для ФНП-α – його рівні достовірно знижувалися як у сироватці, так і в сечі в обох групах (p<0,05 у динаміці). Водночас через 6 місяців значення ФНП-α були значно нижчими у групі II порівняно з групою I (сироватка: p₂=0,018; сеча: p₂=0,024), що свідчить про більш інтенсивне пригнічення запального процесу під час застосування апіксабану.

Щодо ТФР-β₁, який відображає фібротичну активність, відмічено статистично значуще зниження його рівня у динаміці лікування в обох групах (p<0,001). При цьому у групі II показники ТФР-β₁ у сироватці (p₂=0,038) та сечі (p₂=0,008) через 6 місяців були достовірно нижчими, ніж у групі I, що може свідчити про зменшення активності фіброзоутворення під впливом апіксабану.

Цікаво, що рівень тромбіну в сечі також поступово знижувався в обох групах, однак зменшення

було більш вираженим у пацієнтів, які отримували апіксабан (p₂=0,001). Через 6 місяців спостереження концентрація тромбіну в сечі у II групі становила лише 0,9 нг/мл (0,6–1,5) проти 4,5 нг/мл (2,2–6,1) у I групі, що свідчить про ефективніше пригнічення тромбіногенезу під час застосування апіксабану.

Отримані результати демонструють, що застосування апіксабану в пацієнтів із НС супроводжується не лише ефективною профілактикою тромбоемболічних ускладнень, але й вираженим впливом на маркери запалення, фіброзу та коагуляційної активності. У динаміці спостереження зафіксовано поступове зниження концентрацій ІЛ-6, ФНП-α, ТФР-β₁ і тромбіну як у сироватці крові, так і в сечі, що свідчить про зменшення системного й локального запалення, а також активності прокоагулянтних процесів.

Особливо показовими є результати порівняння між групами лікування. Уже через 1 місяць терапії в групі апіксабану спостерігалася більш суттєве зниження ІЛ-6 та ФНП-α у сироватці та сечі, що в подальшому, через 6 місяців, досягло статистично значущих відмінностей порівняно з групою варфарину (p₂<0,05). Така динаміка свідчить про те, що апіксабан може впливати на запальні сигнальні шляхи, опосередковані рецепторами PAR-1 і PAR-2, які залучені у

механізми цитокін-залежного запалення та ендотеліальної дисфункції [12].

Подібна тенденція спостерігалася і для ТФР- β_1 – ключового маркера фібротичної активності. Через 6 місяців лікування у пацієнтів, які отримували апіксабан, рівні ТФР- β_1 як у сироватці, так і в сечі були достовірно нижчими, ніж у групі варфарину ($p_2=0,038$ і $p_2=0,008$ відповідно). Це свідчить про можливий антифібротичний ефект апіксабану, що може мати важливе значення у сповільненні процесів ниркового ремоделювання та склерозування клубочків.

Не менш показовими є зміни рівня тромбіну в сечі, який відображає активність коагуляційного каскаду на рівні ниркових мікросудин. В обох групах відзначалося поступове зниження цього показника, проте у пацієнтів, які отримували апіксабан, воно було значно більш вираженим ($p_2=0,001$). Зменшення екскреції тромбіну можна розглядати як прояв стабілізації ендотеліальної функції та зниження локальної тромбо-запальної активації.

Загалом, результати дослідження узгоджуються із сучасними експериментальними даними, які свідчать, що апіксабан може мати плейотропні ефекти, зокрема знижувати експресію прозапальних молекул (VCAM-1, ICAM-1), а також маркерів оксидативного стресу [13]. Раніше було показано, що апіксабан здатен зменшувати ендотеліальну активацію, індуквану уремичними токсинами, і сприяти відновленню синтезу оксиду азоту, у такий спосіб покращуючи судинну реактивність [14].

Отримані нами дані свідчать, що апіксабан може мати комплексний протективний вплив у пацієнтів із НС – не лише знижуючи ризик тромбозу, але й впливаючи на запальні, фібротичні та тромбін-залежні механізми ушкодження нирок. При порівнянні з варфарином, його застосування супроводжується нижчою частотою кровотеч і більш сприятливим біомолекулярним профілем, що підкреслює переваги апіксабану як потенційно безпечнішого та патогенетично обґрунтованішого засобу антикоагулянтної терапії при НС.

Обмеження. Це дослідження має низку обмежень, які необхідно враховувати при інтерпретації отриманих результатів. По-перше, воно проводилося в одному центрі та включало відносно невелику кількість пацієнтів, що може обмежувати узагальнення висновків для ширшої популяції хворих із НС. По-друге, період спостереження становив лише 6 місяців, що не дозволяє повною мірою оцінити віддалені наслідки лікування, зокрема можливість пізніх тромбоемболічних ускладнень або кровотеч.

Крім того, дослідження не передбачало проведення прямих молекулярних або експериментальних аналізів, які могли б підтвердити механізми плейотропної дії апіксабану, зокрема його вплив на сигнальні шляхи PAR-1 і PAR-2, оксидативний стрес чи процеси тканинного ремоделювання.

Подальші багатоцентрові рандомізовані дослідження з більшою вибіркою пацієнтів, тривалішим періодом спостереження та залученням молекулярно-біологічних методів необхідні для підтвердження та поглиблення отриманих результатів, а також для кращого розуміння потенційних плейотропних ефектів апіксабану при НС.

Висновки.

1. Апіксабан виявив ефективність і прийнятний профіль безпеки у пацієнтів із НС на тлі первинного ГН, забезпечуючи профілактику тромбоемболічних ускладнень із нижчою частотою незначних кровотеч порівняно з варфарином.

2. Як порівняти з варфарином, терапія апіксабаном асоціювалася з більш вираженим зниженням рівнів ІЛ-6, ФНП- α , ТФР- β_1 і тромбіну в сироватці крові й сечі, що може свідчити про його потенційно сильніший вплив на запальні, фібротичні та коагуляційні процеси.

3. Подвійна дія апіксабану – антикоагулянтна та протизапально-антифібротична – може мати додаткові клінічні переваги, зокрема сприяти сповільненню прогресування хронічної хвороби нирок у пацієнтів із ГН, асоційованим із НС.

4. Отримані результати вказують на доцільність подальших багатоцентрових клінічних досліджень для підтвердження плейотропних ефектів апіксабану, уточнення його механізмів дії та визначення довгострокових клінічних переваг у пацієнтів нефрологічного профілю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

References:

1. Dudar I, Mykhaloiko I. The role of hemostatic disorders in the progression of chronic kidney disease. *Ukr J Nephrol Dial.* 2019; 4(64):49-55. doi.org/10.31450/ukrjnd.4(64).2019.07
2. Saeed Z, Sirolli V, Bonomini M, Gallina S, Renda G. Hallmarks for Thrombotic and Hemorrhagic Risks in Chronic Kidney Disease Patients. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 9; 25(16):8705. https://doi.org/10.3390/ijms25168705
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100:S1-S276. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021
4. Nissar SM, Kuchay AA, Mir TH, Goud LN, Latief M. Direct Oral Anticoagulants in Nephrotic Syndrome: Our Experience and Literature Review. *Indian J Nephrol.* 2024; 34(2):169-171. doi.org/10.4103/ijn.ijn_317_22
5. De Pascali F, Brunini F, Rombola G, Squizzato A. Efficacy and safety of prophylactic anticoagulation in patients with primary nephrotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J.* 2024; 54(2):214-223. https://doi.org/10.1111/imj.16227
6. Jannati S, Patnaik R, Banerjee Y. Beyond Anticoagulation: A Comprehensive Review of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants (NOACs) in Inflammation and Protease-Activated Receptor Signaling. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25:8727. doi.org/10.3390/ijms25168727
7. Esmon CT. Targeting factor Xa and thrombin: impact on coagulation and beyond. *Thromb Haemost.* 2014; 111(4):625-33. https://doi.org/10.1160/th13-09-0730
8. Kitamoto Y, Tomita K, Imamura T. Assessment of thrombin in the urine of glomerulonephritic patients by enzyme-linked immunosorbent assay. *Ann Clin Biochem.* 2004; 41(2):133-137. https://doi.org/10.1258/000456304322880023

9. Mykhaloiko I. Urinary thrombin as a marker of local disseminated intravascular coagulation in patients with chronic kidney disease. *Med. perspekt.* 2021; 26(4):81-6. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.4.248157>
10. Lin R, McDonald G, Jolly T, Batten A, Chacko B. A systematic review of prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome. 2019 Dec 12; 5(4):435-447.
11. Lip GY. Assessing Bleeding Risk With the HAS-BLED Score: Balancing Simplicity, Practicality, and Predictive Value in Bleeding-Risk Assessment. *Clin Cardiol.* 2015 Sep; 38(9):562-4.
12. Papadaki S, Sidiropoulou S, Moschonas IC, Tselepis AD. Factor Xa and thrombin induce endothelial progenitor cell activation. The effect of direct oral anticoagulants. *Platelets.* 2021; 32(6):807-814. <https://doi.org/10.1080/09537104.2020.1802413>
13. Hamanaka Y, Sotomi Y, Hirata A, Hirayama A, Higuchi Y. Anti-inflammatory effects of direct oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: insights from 2216 patients in the DIRECT registry. *European Heart Journal.* 2019; 40:ehz745.0343.
14. Torramade-Moix S, Palomo M, Vera M, Jerez D, Moreno-Castaño AB, Zafar MU, Rovira J, Diekmann F, Garcia-Pagan JC, Escolar G, Cases A, Diaz-Ricart M. Apixaban Downregulates Endothelial Inflammatory and Prothrombotic Phenotype in an In Vitro Model of Endothelial Dysfunction in Uremia. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(3):521-532. <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07010-z>

UDC 616.61-002.3-089.87:615.273.0

THE ROLE OF APIXABAN IN THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS AND MODULATION OF INFLAMMATION IN NEPHROTIC SYNDROME

I.S. Mykhaloiko¹, R.I. Yatsyshyn¹, I.Ya. Mykhaloiko²

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Internal Medicine №1, Clinical Immunology and Allergology named by Ye.M. Neyko, Ivano-Frankivsk, Ukraine*

²*Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk, Ukraine*
 ORCID ID: 0000-0002-7943-9029,
 Scopus ID: 57218870565,
 e-mail: iralish@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0003-1262-5609,
 Scopus ID: 56841572600,
 e-mail: yatsyshyn25@gmail.com
 ORCID ID: 0000-0002-6288-1806,
 Scopus ID: 57218870564,
 e-mail: muxalojko@i.ua

Abstract. The aim of this study was to evaluate the efficacy, safety, and potential pleiotropic effects of apixaban compared to warfarin in patients with nephrotic syndrome (NS) secondary to primary glomerulonephritis

(GN). A prospective cohort study was conducted involving 65 adult patients with biopsy-proven primary GN presenting with NS. To prevent thromboembolic events, patients were assigned to two treatment groups: Group I (n = 32) received warfarin, and Group II (n = 33) received apixaban. The follow-up duration was 6 months, during which clinical and laboratory evaluations were performed at baseline, after 1 month, and after 6 months of therapy. Serum and urinary concentrations of inflammatory (IL-6, TNF- α), fibrotic (TGF- β_1) biomarkers, and thrombin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The primary endpoints included the incidence of thromboembolic and hemorrhagic events; secondary endpoints comprised changes in laboratory markers reflecting inflammation, fibrosis, and coagulation activity.

Throughout the 6-month observation period, no thromboembolic complications were detected in either group, confirming the high efficacy of both anticoagulant regimens in thrombosis prevention. However, the incidence of hemorrhagic complications was significantly lower in the apixaban group (9.1 % vs 37.5 % in the warfarin group, p = 0.01). All bleeding episodes were minor — including epistaxis, gingival bleeding, and subcutaneous hematomas — and did not require discontinuation of therapy or hospitalization.

Both groups showed a gradual reduction in serum and urinary IL-6, TNF- α , TGF- β_1 , and thrombin levels, reflecting a decline in systemic and local inflammatory and coagulative activity. This effect was more pronounced and statistically significant in the apixaban group (p₂ < 0.05). After 6 months, patients on apixaban had a greater decrease in IL-6 and TNF- α , suggesting inhibition of pro-inflammatory cytokine pathways. A marked reduction in TGF- β_1 — a key marker of fibrosis — was also observed, indicating a potential antifibrotic effect. The decrease in urinary thrombin levels, particularly in the apixaban group, may reflect suppression of local thrombo-inflammatory processes at the glomerular microvascular level, thereby contributing to renal protection and stabilization of kidney function.

In summary, apixaban proved to be an effective and safe agent for preventing thromboembolic complications in patients with NS associated with primary GN. Compared with warfarin, apixaban demonstrated a lower rate of minor bleeding and a more pronounced reduction in inflammatory, fibrotic, and coagulation biomarkers, supporting its potential pleiotropic properties. These results suggest that, beyond anticoagulation, apixaban may exert nephroprotective effects by modulating renal inflammation and fibrosis and improving microvascular homeostasis. Further large-scale, multicenter, randomized studies with longer follow-up and molecular analyses are needed to confirm these findings and elucidate the mechanisms underlying the pleiotropic effects of apixaban.

Keywords: nephrotic syndrome, glomerulonephritis, apixaban, warfarin, IL-6, TNF- α , TGF- β_1 , thrombin, inflammation, fibrosis.

Conflict of interest: absent.



Copyright © I.C. Михалойко, Р.І. Яцишин, І.Я. Михалойко, 2026

Дата першого надходження статті до видання 22.11.2025 р.
Дата прийняття статті до друку після рецензування 25.01.2026 р.