

Гипокоагуляционная терапия низкомолекулярными гепаринами на заместительной почечной терапии гемодиализом

В.А. Анашкин, В.С. Люосев

ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», Москва

Гепарину – 90 лет!

Открытие McLean, студента медицинского факультета, дало толчок для развития многих направлений современной медицины, в т. ч. и заместительной почечной терапии гемодиализом (ГД).

Впервые ГД человеку провел немецкий доктор Georg Haas (1886–1971). В 1924 г. Haas создал диализатор из целлулоидных трубочек длиной 1,2 м, которые были помещены в стеклянный контейнер. В качестве антикоагулянта использовался гирудин. Восемнадцатого февраля 1925 г. он провел диализ молодому пациенту с терминальной почечной недостаточностью в течение 35 минут в проточном режиме, однако процедура не имела терапевтического эффекта и осложнилась температурной реакцией. В последующем сеансы диализа длились 30–60 минут, и их продолжительность зависела от токсичности гирудина. В 1925 г. Haas после многих неудач смог произвести свою первую партию очищенного гепарина. В экспериментах на животных он выявил высокую эффективность гепарина и впервые использовал его в лечении больного ГД, а 13 января 1928 г. провел диализ пациенту массой 55 кг во фракционном режиме. В этом случае забиралось по 400 мл гепаринизированной крови, которая в течение получаса диализировалась с помощью раствора Рингера, а затем возвращалась пациенту. Процедура повторялась десятикратно. С этого времени началась эпоха гепарина в гемодиализе, продолжающаяся до наших дней [1–5].

Во время процедуры ГД происходит контакт крови с экстракорпоральной системой, который вызывает дисбаланс гемостаза, что приводит к тромбообразованию. Это следствие активации

каскада свертывающей системы крови, тромбоцитов и характерно для всех экстракорпоральных контуров [9, 10].

При контактной активизации белки плазмы, такие как высокомолекулярный кининоген и прекаликреин, активируют фактор XII, что приводит к последующей активации других факторов свертывания по ступенчатому или ускоренному пути. Запущенный каскад приводит к активации всех факторов свертывания, что в конечном итоге приводит к конверсии протромбина в тромбин, который конвертирует фибриноген в фибрин, образующий при полимеризации нерастворимый тромб. Центральное место в каскаде свертывания занимает активированный X-фактор [9].

Используемые в настоящее время гипокоагуляционные средства воздействуют на различные звенья каскада свертывания (табл. 1). Их задачами являются: предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном круге кровообращения (иглы, диализатор, магистрали) и предотвращение тромбообразования как во время процедур, так и в период между ними, сосудистых доступов (А/В фистулы, центральные катетеры, сосудистые протезы).

Методы антикоагуляционной терапии можно разделить:

- на системную гипокоагуляцию, когда препарат вводится в кровоток пациента либо постоянной инфузией, либо его повторными болюсами;
- регионарную гипокоагуляцию, когда препарат, вводимый в артериальный конец магистрали, инактивируется в венозном, перед возвратом крови в сосудистое русло пациента. Например, гепарин и протамин сульфат, цитрат и Са⁺⁺.

Одним из вариантов профилактики тромбообразования является модифицированный контур: диализные мембраны и магистрали аппарата искусственной почки с ковалентно связанным гепарином и кополимером этилен-винил-алкоголя с успехом применялись для предотвращения кровотечений при системной антикоагуляции во время диализа (Lins et al. 1984; Tolkoff-Rubin et al. 1986) у пациентов с риском геморрагических осложнений. Немаловажное значение в профилактике тромбообразования имеет исключение факторов, способствующих свертыванию крови в экстракорпоральном контуре, к которым относятся:

- низкая скорость кровотока;
- частые остановки потока крови;
- высокий гематокрит;
- большой объем ультрафильтрации;
- рециркуляция в сосудистом доступе;
- инфузия компонентов крови до или во время процедуры;
- инфузия жировых растворов во время процедуры;
- наличие воздушных «ловушек» (неполное вытеснение воздуха из диализатора);
- попадание воздуха в контур и образование пены в ловушках.

Таблица 1. Механизм действия современных гипокоагуляционных средств

Препарат	T _{1/2} , ч	Механизм действия	Инактивация
Гепарин	0,5–2	Связывается с антитромбином III, переводя его из медленного в быстрый инактиватор факторов свертывания: Ха и XIIa, XIa, IXa; является непрямым ингибитором тромбина	1 мг протамина сульфата нейтрализует 100 ЕД гепарина, инактивируется полностью, однако существует опасность второй волны гипокоагуляции, так как гепарин метаболизируется медленнее протамина
Эноксапарин натрий, далтепарин натрий, надропарин кальций	5–7 3–5 8–10	Ингибируют преимущественно фактор Ха Воздействие на тромбин гораздо менее выражено, чем НФГ	1 мг – 100 МЕ 1 мг – 1 мг 0,6 мл – 0,1мл Инактивация протамином неполная
Простагландины		Ингибирование агрегации тромбоцитов	
Цитрат		Связывание ионов кальция	Са ⁺⁺
Гирудин		Ингибирует тромбин	

Неадекватность гипокоагуляционной терапии при проведении хронического ГД приводит:

- к синдрому недодиализа (уменьшение эффективной поверхности диализатора за счет микротромбозов капилляров, выпадения фибриновой пленки);
- тромбированию экстракорпорального контура (кровопотеря 210–300 мл);
- хронической кровопотере (длительная кровоточивость А-В фистулы, носовые кровотечения и кровотечения из желудочно-кишечного тракта);
- анемии;
- потере сосудистого доступа.

За многие годы использования нефракционированного гепарина (НФГ) в гемодиализном лечении накоплен громадный опыт, известны его позитивные и негативные стороны. Механизм действия НФГ заключается в связывании с гепарин-связывающей зоной антитромбина III (АТ-III). Это приводит к конформационным изменениям АТ-III, которые превращают его из медленного в быстрый инактиватор факторов свертывания, таких как фактор Ха и, в меньшей степени, IXa, XIa, XIIa. Гепарин является непрямым ингибитором тромбина, для чего необходимо его одновременное связывание с АТ-III и тромбином.

Современная гипокоагуляционная терапия гепарином проводится с использованием низких доз. Гепарин вводится в болюсной дозе 50 МЕ/кг, после чего в виде постоянной инфузии 800–1500 МЕ/ч или 8000–10000 МЕ за стандартную процедуру гемодиа-

Таблица 2. Стандартные болюсные дозы НМГ на гемодиализе (4-часовая процедура)

Препарат	На 1 кг массы тела	Средняя доза
Эноксапарин натрий	85 МЕ	6000 МЕ (0,6 мл)
Далтепарин натрий	71 МЕ	5000 МЕ
Надропарин кальций	81 МЕ	5700 МЕ (0,6 мл)

лиза [11, 12]. Эффективность гепарина необходимо отслеживать по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ). Рекомендуется добиваться АЧТВ до 150 % от додиализных значений. Программа индивидуального дозирования позволяет снизить частоту осложнений в виде кровотечений или тромбозов, но обычно требует математического моделирования, что совершенно не приемлемо в рутинной диализной практике [13].

Современные диализные технологии позволяют проводить заместительную почечную терапию на протяжении десятков лет, что делает ее безразличным побочные эффекты НФГ. К наиболее известным относятся индуцированные гепарином тромбоцитопении (ГИТ) I и II типа, гиперкалиемия, остеопороз, острый некроз кожи, реакции гиперчувствительности [15, 16].

ГИТ I типа отмечается у пациентов, леченных гепарином, и характеризуется снижением числа тромбоцитов в течение 5 дней после начала лечения, сохраняется при последующих введениях гепарина и не имеет значимых клинических последствий.

Наиболее неблагоприятная ГИТ II типа, это осложнение связано с выработкой антител к

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика тромбообразования при хирургических и ортопедических вмешательствах; профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации; профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии); лечение тромбоэмболий; лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Наиболее частые побочные эффекты – образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. В некоторых случаях наблюдается появление плотных узелков, не означающих инкапсулирование гепарина, которые исчезают через несколько дней.

Большие дозы препарата могут провоцировать кровотечения различных локализаций, чаще у пациентов с другими факторами риска, и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). Некроз кожи (обычно в месте введения) и аллергические реакции возникают очень редко. В таких случаях лечение следует немедленно отменить.

Сообщалось о нескольких случаях анафилактических реакций и иммунной тромбоцитопении (тип II), сочетающейся с артериальным и/или венозным тромбозом или тромбоэмболией.

Крайне редко отмечались эозинофилия (обратимая после отмены препарата), гиперкалиемия (особенно у пациентов в группе риска – см. раздел «Особые указания» в инструкции по применению), приапизм.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Подкожно (за исключением применения в процессе гемодиализа и по некоторым другим показаниям – см. в инструкции по применению). Не вводить внутримышечно!

Профилактика тромбоэмболии

Общая хирургия

Рекомендованная доза Фраксипарина составляет 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ) подкожно, за 2–4 часа до операции, затем Фраксипарин вводят один раз в день. Лечение продолжают в течение не менее 7 дней

ФРАКСИПАРИН (ГлаксоСмитКляйн ЭКСПОРТ ЛИМИТЕД)

Надропарин кальций

Р-р для п/к введения 9500 МЕ анти Ха/мл

и в течение периода риска тромбообразования, до перевода пациента на амбулаторный режим.

Ортопедические операции

Фраксипарин назначают подкожно, дозировка зависит от массы тела больного и указана ниже в таблице из расчета 38 анти-Ха МЕ/кг веса, которая может быть увеличена до 50 % на 4-й послеоперационный день. Начальная доза назначается за 12 часов до операции, вторая доза – через 12 часов после окончания операции. Далее Фраксипарин продолжают применять один раз в сутки в течение периода риска тромбообразования до перевода пациента на амбулаторный режим. Минимальный срок терапии составляет 10 дней.

Масса тела больного, кг	Доза Фраксипарина, вводимого за 12 часов до и через 12 часов после операции 1 раз в сутки и до 3-го дня после операции		Доза Фраксипарина, вводимого один раз в сутки начиная с 4-го дня после операции	
	Объем, мл	Анти-Ха МЕ	Объем, мл	Анти-Ха МЕ
< 50	0,2	1900	0,3	2850
50-69	0,3	2850	0,4	3800
≥ 70	0,4	3800	0,6	5700

Нехирургические пациенты с высоким риском тромбообразования

Фраксипарин назначается подкожно один раз в сутки в дозе 0,4 мл (3800 МЕ) пациентам с массой тела не более 70 кг и 0,6 мл (5700 МЕ) – с массой тела более 70 кг. Фраксипарин применяют в течение всего периода риска тромбообразования.

Разделы: Профилактика во время гемодиализа и гемофильтрации, Лечение тромбозов и тромбоэмболий, Передозировка, Применение во время беременности и лактации, Взаимодействие с другими лекарственными средствами – см. в инструкции по применению препарата.

За дополнительной информацией обращаться в компанию GlaxoSmithKline по адресу:

Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3.

Телефон: (495) 777 89 00



Просто
Надежно
Эффективно



За дополнительной информацией обращайтесь:

121614, Россия, Москва,
ул. Крылатская, 17, стр. 3
тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01

Фраксипарин[®]
надропарин

Регистрационное удостоверение: П №015872/01 от 02.08.2004

Таблица 3. Уровень холестерина и триглицеридов после 12 месяцев лечения НМГ (n = 86)

Показатели	Гепарин	Надропарин кальция
Холестерин	6,59 ± 1,5	5,3 ± 1,2
Триглицериды	3,14 ± 0,6	1,99 ± 0,4

комплексу гепарин и тромбоцитарного фактора 4. Основным клиническим проявлением ГИТ II типа является развитие тромбозов, в т. ч. артериальных. Частота развития ГИТ II типа – около 3 %, что при ежегодном увеличении числа пациентов на гемодиализе делает это осложнение значимым. Проблема усугубляется тем, что перевод пациента на низкомолекулярные гепарины (НМГ) невозможен из-за перекрестной реакции, применение других антикоагулянтов в режиме программного гемодиализа – проблематично. При развитии ГИТ II типа необходимо рассматривать другие виды заместительной почечной терапии [20, 21].

Увеличение сообщений о случаях осложнений стандартной терапии НФГ заставило нефрологов в середине 1990-х гг. обратить свое внимание на НМГ.

НМГ являются деполимеризированной фракцией гепарина и соответственно состоят из меньшего числа элементов. Молекулярный вес составляет от 4 до 6,5 кДа. Количественные структурные изменения гепарина приводят к изменению его фармакодинамики и фармакокинетики. В отличие от НФГ, НМГ обладают большей активностью в ингибировании фактора Ха, фактора XIIa и калликреина, вызывая при этом незначительное подавление тромбина и факторов IX и XI, что приводит к минимальному удлинению тромбинового времени и АЧТВ и соответственно снижает риск кровотечений. Отношения анти-Ха к анти-Па активности различных НМГ колеблются от 2:1 до 4:1, в связи с чем, в отличие от обычного НФГ, они обладают более выраженным антитромботическим эффектом. Кроме того, НМГ не нарушают метаболизм липидов и не повышают адгезивность тромбоцитов. ГИТ встречается приблизительно в 10 раз реже при использовании гепаринов с низким молекулярным весом, чем при применении НФГ [22].

Дополнительным плюсом в пользу применения НМГ на ГД является его большая продолжительность действия ($T_{1/2}$ составляет от 4 до 12 часов), что позволяет вводить препарат однократным болюсом в начале процедуры, это важный аргумент, особенно для крупных диализных центров. Кроме того, проведенное электронное микроскопическое исследование показало, что связанное с активацией диализной мембраны тромбообразование менее выражено при использовании НМГ [15–17].

Опираясь на отзывы многих диализных центров, собственный опыт, а это более 25 тыс. диализов с НМГ за 5 лет, можно утверждать, что болюсное введение НМГ позволяет добиться гипокоагуляционного эффекта, сравнимого с постоянной инфузией НФГ. Простой расчет дозы препарата (табл. 2), болюсное введение значительно экономят время медицинского персонала, а использование шприцев с системой защиты иглы, как у надропарина кальция (Фраксипарин), полностью снимает угрозу случайного укола и инфицирования.

Многолетняя гемодиализная терапия с использованием НМГ благоприятно воздействует на липидный профиль пациентов в отличие от НФГ, который стимулирует липолитическую активность плазмы, что приводит к гидролизу триглицеридов и свободных жирных кислот. Многочисленные публикации продемонстрировали положительный эффект на липидный профиль после перевода с НФГ на НМГ [19]. Это перекликается с результатами нашего ретроспективного исследования.

Проанализированы истории болезней 86 пациентов, за 5 лет переведенных с НФГ на надропарин

Таблица 4. Количество тотальных тромбозов экстракорпорального контура

Показатели	Годы	
	2000	2004
Количество процедур гемодиализа	3099	6832
Количество случаев тотальных тромбозов	27	20
Частота тотальных тромбозов, %	0,8	0,3

кальция (Фраксипарин). Анализировались изменения уровня холестерина и триглицеридов после 12 месяцев лечения надропарином кальция. Действительно, у всех пациентов отмечалось снижение и нормализация уровня общего холестерина и триглицеридов по сравнению с лечением этих пациентов НФГ (табл. 3).

Улучшение липидного профиля в сторону меньшей атерогенности у пациентов на заместительной почечной терапии гемодиализом при лечении НМГ приводит к снижению сердечно-сосудистой патологии. Учитывая высокую частоту данной патологии у диализных пациентов, вполне оправданно использование НМГ вместо НФГ.

Также проведен сравнительный анализ частоты тромбозов экстракорпорального контура на НМГ по сравнению НФГ. Сравнивали частоту тотальных тромбозов, произошедших за 12 месяцев лечения в 2000 г. (НФГ) и в 2004 г., когда в качестве антикоагулянта использовался Фраксипарин. Из табл. 4 видно снижение частоты тотальных тромбозов с 0,8 до 0,3 % от общего числа диализных процедур. В качестве диализной мембраны в эти годы использовался полисульфон.

Тотальные или частичные тромбозы экстракорпорального контура, как и кровотечения из мест пункции А-В фистулы, однозначно являются причиной развития анемий у диализных пациентов, что в свою очередь приводит к увеличению затрат на препараты эритропоэтина и железа или необходимости гемотрансфузий. В случае тромбоза сосудистого доступа требуется госпитализация в стационар.

Дополнительным аргументом в пользу применения НМГ на гемодиализе служит склонность НФГ вызывать гиперкалиемию, связанную с угнетением под воздействием гепарина продукции альдостерона надпочечниками, к чему особенно склонны пациенты с сахарным диабетом и почечной недостаточностью.

Еще долгие годы гепарин останется базовым гипокоагулянтом в заместительной почечной терапии на ГД. Основными причинами не столь широкого применения НМГ у гемодиализных пациентов являются относительно высокая цена препаратов и отсутствие возможности рутинного лабораторного контроля антикоагулянтного эффекта. Однако есть группы пациентов, у которых применение НМГ на гемодиализе имеет прямые показания. Это, прежде всего, пациенты с сахарным диабетом, с сердечно-сосудистой патологией и остеопорозом.

В заключение хотим привести Европейские рекомендации по оптимальной практике ГД, которые гласят следующее. «Применение НМГ в сравнении с НФГ предпочтительно из соображений:

- безопасности (уровень доказанности А);
- одинаковой эффективности (уровень доказанности А);
- простоты использования (уровень доказанности С);
- улучшения липидного профиля (уровень доказанности В);
- снижения кровопотери (уровень доказанности С) [23].

Литература

1. Блохина Г.В., Лашутин С.В. Нарушения системы гемостаза у пациентов с уремией // Альманах № 2. 2004.
2. Бунин Ю.А. Применение низкомолекулярных гепаринов в лечении и

профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Трудный пациент. 2006. Т. 4. № 1.

3. Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг. Руководство по диализу. М.: Центр диализа, Тверь: ООО издательство «Триада», 2003. 3-е изд. С. 208–225.

4. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек.

5. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. М.: МИА, 1999.

6. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.

7. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ. СПб.: Фолиант, 2001.

8. Шилов В.Ю., Козлова Т.В., Денисов А.Ю. Опыт применения фрагмина у больных на программном гемодиализе // Фарматека. 2005. № 6.

9. Kolb G, Fischer W, Seitz R et al. Hemodialysis and blood coagulation: the effect of hemodialysis on coagulation factor XIII and trombin-antitrombin III complex // Nephron 1991; 58:106–108 (B).

10. Ishii Y, Yano S, Kanai H et al. Evaluation of blood coagulation-fibrinolysis system in patients receiving chronic hemodialysis // Nephron. 1996; 73:407–412 (B).

11. Mingardi G, Perico N, Pusineri F et al. Heparin for Hemodialysis: practical guidelines for administration and monitoring // Int J Artif Organs 1984; 7: 269–274 (B).

12. Ireland H, Lane DA, Curtis GR. Objective assessment of heparin requirements for hemodialysis in humans // J Lab Clin Med. 1984; 103: 643–652 (B).

13. Low CI, Bailie G, Morgan S, Eisele G. Effect of sliding scale protocol for heparin on the ability to maintain whole blood activated partial thromboplastin times within a desired range in hemodialysis patients // Clin Nephrol. 1996; 45: 120–124 (A).

14. Seifert R, Borchert W, Letendre P, Knutson R, Cipolle R. Heparin kinetics during hemodialysis: variation in sensitivity, distribution volume, and dosage // The Drug Monit. 1986; 8: 32–36 (B).

15. Moia M, Graziani G, Tenconi PM, Martinelli I, Ponticelli C. Rationale for the use of a low molecular weight heparin during hemodialysis with polysulphone membrane in uremic patients // Annali Ital Med Interna. 1997; 12: 67–71 (A).

16. Hofbauer R, Moser D, Frass M et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis // Kidney Int. 1999; 56: 1578–1583 (B).

17. Ljunberg B, Blomback M, Johnsson H, Lins LE. A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during Hemodialysis // Clin Nephrol. 1987; 27: 31–35 (B).

18. Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulphone membrane // Clin Nephrol. 1992; 38: 97–100 (B).

19. Baumelou A, Singlas E, Petitclerc T et al. Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (reviparine) in hemodialyzed patients // Nephron. 1994; 68:202–206 (B).

20. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia // Thromb Haemost. 1992; 68:95–96 (B).

21. Sitter T, Spannagl M, Banas B, Schiffl H. Prevalence of heparin-induced PF4-heparin antibodies in hemodialysis patients // Nephron. 1998; 79:245–246 (B).

22. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy // Clin Appl Thromb Hemost. 1999; 5 (Suppl 1): S7–S15 (B).

23. ERA-EDTA Nephrology Dialysis Transplantation. 2002.