

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ В ГЕМОДИАЛИЗЕ: МНОГОЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДАЛТЕПАРИНА

В.Ю. Шило

Центр диализа при ГКБ № 20; кафедра нефрологии ФПДО МГМСУ

Контакты: Валерий Юрьевич Шило nephrolog@mail.ru

Адекватная антикоагуляция (или «управляемая гипокоагуляция») — важная составляющая любой диализной процедуры. В последние годы в качестве антикоагулянта при гемодиализе (ГД) все чаще применяют низкомолекулярные гепарины (НМГ), получаемые путем фракционирования, деполимеризации и тонкой очистки обычного гепарина. Применение НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином предпочтительно из соображений безопасности, одинаковой эффективности и простоты использования. Другими преимуществами служат — улучшение липидного профиля и меньшие потери крови. Из всех НМГ наибольший опыт применения на ГД накоплен по далтепарину (Фрагмину). Фрагмин эффективен и безопасен при стандартном ГД продолжительностью до 5 ч в однократной болюсной дозе, не требует лабораторного контроля, удобен и прост в применении и является препаратом выбора для антикоагуляции на программном ГД.

Ключевые слова: гемодиализ, тромбоз, далтепарин

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS: LONG-TERM DALTEPARIN UTILIZATION

V.Yu. Shilo

Dialysis Center, City Clinical Hospital No. 20, Department of Nephrology of Moscow State Medical-Stomatological University

Appropriate anticoagulation (or «controlled hypocoagulation») — is an important constituent of any hemodialysis procedure. For the last time, the low molecular weight heparins (LWH) got by fractionating, depolymerization and heparin polishing are used in increasing frequency as anticoagulants in hemodialysis. LWH use, comparing with non-fractionated heparine, is preferable due to safety, equal efficacy and use simplicity. The other advantages of the LWH use are improvement of the lipid profile and the lesser blood loss. Of the all LWH, the greatest experience of the use by hemodialysis accounts for dalteparin (Fragmin). Fragmin is effective and safe by standard hemodialysis of up to 5 hours duration with single bolus dose, it doesn't require laboratory control, it's handy and simple for use and it's a drug of choice for the anticoagulation by programmed-based hemodialysis.

Key words: hemodialysis, thrombosis, dalteparin.

Введение

Программный гемодиализ (ГД) остается основным методом заместительной почечной терапии у больных в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН). В ходе ГД кровь больного неизбежно контактирует с тромбогенными поверхностями — иглами, магистралями, мембраной диализатора, что в отсутствие антикоагуляции ведет к формированию тромбов. Любая из этих поверхностей может индуцировать тромбоз экстракорпорального контура, следовательно, его профилактика — неотъемлемая часть диализной процедуры. Специфическими факторами, способствующими возникновению тромбоза системы,

являются замедленный кровоток, высокий уровень гематокрита, большой объем ультрафильтрации в ходе процедуры [1]. Даже незначительное образование фибрина внутри диализатора ухудшает его клиренсные характеристики и, таким образом, препятствует удалению уремических токсинов, а дальнейшее формирование тромбов делает невозможным продолжение ГД-процедуры. Повторные тромбозы экстракорпоральной системы приводят к существенным потерям крови и анемии больных. Следовательно, адекватная антикоагуляция (более точный термин — «управляемая гипокоагуляция») — важная составляющая любой диализной процедуры.

Применение гепарина в рутинной ГД-практике

Долгое время антикоагуляция гепарином служила «золотым стандартом» при программном ГД. К достоинствам гепарина как антикоагулянта можно отнести быстроту и непродолжительность действия, возможность нейтрализации (протамин-сульфатом), более чем 50-летний опыт его клинического использования при ГД.

В настоящее время антикоагуляцию гепарином проводят, как правило, с использованием малых доз. Начальная (загрузочная) доза, вводимая болюсно, составляет примерно 50 МЕ/кг, затем вводится от 800 до 1500 МЕ/ч в виде постоянной инфузии (Европейские рекомендации по оптимальной практике ГД) [2].

Наряду с положительными сторонами действия, гепарин обладает нежелательными побочными эффектами, среди которых повышенная кровоточивость, возможность развития «рикошетных» тромбозов и инсультов, кожный зуд, аллергические реакции, тромбоцитопения, вызываемая примерно в 3% случаев образованием антител к комплексу гепарин—антигепариновый фактор тромбоцитов [3—6], усугубление гиперкалиемии [7—9]. Среди отдаленных осложнений применения гепарина на ГД рассматривают нарушения липидного обмена [10] и усугубление ренальной остеодистрофии.

Биодоступность стандартного гепарина составляет лишь 30% при периоде полудействия 1,5 ч. Следует отметить также, что чувствительность к гепарину переменна у каждого пациента и может изменяться при длительном его использовании, что неизбежно у больных, находящихся на программном ГД. Недостатком нефракционированного гепарина является также необходимость постоянного лабораторного контроля. Обычно эффект гепарина оценивают по времени свертывания цельной крови по методу Ли—Уайта и показателю АЧТВ (активированному частичному тромбопластиновому времени). С учетом риска развития гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [3, 4] необходим регулярный контроль уровня тромбоцитов в крови [1—3, 11, 12].

Альтернативные методы антикоагуляции

Вышеперечисленные недостатки нефракционированного гепарина (НФГ) как антикоагулянта стимулировали исследователей к поиску альтернативных методов и лекарственных средств для антикоагуляции на ГД. В разные годы для этого предлагалось использовать регионарную антикоагуляцию гепарином с его последующей инактивацией протамин-сульфатом, системную и регионарную цитратную антикоагуляцию, методики диализа без гепарина, в том числе с использованием предварительно обработанных гепарином трубок и диализаторов, гирудин, простациклин [6, 13, 14]. Однако все они также не лишены серьезных недостатков и имеют

ограниченные показания к применению в клинической практике. Наиболее распространенной альтернативой стандартному гепарину служат низкомолекулярные гепарины (НМГ) [15—17].

НМГ

Теоретической предпосылкой для использования НМГ является их избирательная активность в отношении Ха-фактора, занимающего центральное место в каскаде свертывания крови по внешнему, ступенчатому или ускоренному пути при контакте крови с экстракорпоральной системой на ГД. Поскольку размеры молекул НМГ по сравнению с НФГ невелики, они неспособны формировать комплекс с антитромбином-III (АТ-III). Поэтому их воздействие на тромбин гораздо менее выражено по сравнению с НФГ. Например, для Фрагмина характерно соотношение активностей анти-IIa — анти-Ха = 1:2,2. НМГ отличаются не только меньшим размером молекул, но и меньшим отрицательным зарядом. Это приводит к снижению неспецифического связывания с плазменными белками и улучшает биосовместимость.

Можно отметить следующие потенциальные преимущества НМГ по сравнению с НФГ по данным экспериментальных и многочисленных контролируемых клинических исследований [11, 12, 18]:

- большая стабильность и биодоступность;
- высокая антитромботическая активность при потенциально меньшем риске развития кровотечений;
- минимальное влияние на уровень АТ-III;
- значительно реже вызывают ГИТ (тип I и II) и оказывают меньшее влияние на агрегацию тромбоцитов;
- высокоэффективны в однократных (фиксированных) дозах и не требуют лабораторного мониторинга у стабильных больных.

Оценку антикоагулянтного эффекта НМГ следует проводить по анти-Ха-активности, однако данный метод нельзя применять у постели больного, он требует больших затрат времени и весьма дорогостоящ [11, 12, 18]. Часть антикоагулянтной активности НМГ реализуется через высвобождение ингибитора внешнего пути свертывания (TFPI), однако методы его контроля пока еще только разрабатываются [19]. К косвенным маркерам эффективности НМГ можно отнести показатели коагулограммы, отражающие внутрисосудистое свертывание крови, такие как тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты протромбина, D-димер, продукты деградации фибрина, растворимые комплексы фибриномономеров (FM-тест) [20]. С учетом механизма действия НМГ становится понятным, что его эффект нельзя оценивать по времени свертывания крови, АЧТВ и другим показателям, характеризующим эффективность НФГ [21].

Первым НМГ был надропарин, выпускаемый под торговым названием Фраксипарин с 1985 г. [11]. Затем были созданы далтепарин (Фрагмин), эноксапарин (Клексан) и другие НМГ. Впервые НМГ применяли для предупреждения венозных тромбозов, при тромбозах легочной артерии и у больных, имеющих высокий риск развития тромбозов (в том числе после операций) [11, 12, 18]. Применение НМГ значительно уменьшило риск тромбозов у оперированных больных.

НМГ в ГД

В последние годы в качестве антикоагулянта при ГД все чаще применяют НМГ [15]. Накоплено множество доказательств, полученных в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, указывающих на то, что по меньшей мере при равной эффективности по сравнению с НФГ НМГ обладают более безопасным профилем [12, 18]. В Европейских рекомендациях по оптимальной практике диализа (EBPG), разработанных ERA/EDTA* и опубликованных в 2002 г., дословно сказано: «Рекомендация V.2.2. А. Применение НМГ в сравнении с НФГ предпочтительно из соображений безопасности (уровень доказанности — А), одинаковой эффективности (уровень доказанности — А) и простоты использования (уровень доказанности — С). Другие преимущества применения НМГ — улучшение липидного профиля (уровень доказанности — В) и меньшие потери крови (уровень доказанности — С)» [2].

Выделяют несколько причин, позволяющих рекомендовать НМГ в качестве антикоагулянтов для рутинного использования при ГД. Во-первых, это удобство болюсного введения, позволяющего добиться сравнимого с постоянной инфузией НФГ антикоагуляционного эффекта [16, 17, 22—24]. Кроме того, при использовании НМГ тромбообразование, связанное с активацией диализной мембраной, менее выражено по сравнению с НФГ [25]. Во-вторых, во многих статьях сообщается о благоприятном воздействии НМГ на липидный профиль, в то время как НФГ приводит к повышению уровня атерогенных липидов, стимулируя липолитическую активность плазмы [10, 26]. Пока нет данных о том, что улучшение липидного профиля в сторону меньшей атерогенности у диализных пациентов при лечении НМГ приводит к снижению частоты сердечно-сосудистой патологии. Так или иначе, следует учитывать высокую распространенность кардиоваскулярных осложнений у диализных больных. Любое терапевтическое воздействие, способное снижать факторы риска, такое, например, как использование НМГ вместо НФГ, можно считать оправданным. В-третьих, в нескольких исследованиях показано, что пациенты, ле-

жившиеся с применением НМГ, меньше нуждались в гемотрансфузиях [27, 28]. При лечении НМГ отмечен более низкий уровень калия в плазме у диализных пациентов [18]. При подтверждении этого факта в других исследованиях он станет дополнительным аргументом в пользу применения НМГ на ГД.

Фрагмин при ГД

Из всех препаратов НМГ наибольший опыт применения на ГД накоплен по препарату Фрагмин. Результаты первых клинических исследований Фрагмина на ГД опубликованы около 20 лет назад [23, 24, 28]. За это время в многочисленных контролируемых исследованиях продемонстрировано, что однократное болюсное введение Фрагмина обеспечивает по меньшей мере такую же степень антикоагуляции, как и непрерывная инфузия гепарина [16, 24, 29]. Фрагмин значительно реже, чем НФГ, вызывает геморрагические осложнения, в том числе из мест пункции [10]. Фрагмин слабее, чем гепарин, влияет на показатели гемостаза, в частности, в меньшей степени удлинняет АЧТВ и не так сильно действует на количество и функцию тромбоцитов. Поскольку Фрагмин слабее, чем гепарин, влияет на функцию тромбоцитов, кровопотеря, возникающая при его применении, значительно меньше, что достоверно снижает потребность в переливании крови и риск парентерального заражения вирусными инфекциями. НМГ приводят к меньшим потерям кальция, чем обычный гепарин. Еще одним преимуществом Фрагмина по сравнению с НФГ является меньший риск ренальной остеодистрофии при ГД. Фрагмин, как и другие НМГ, оказывает положительный эффект на обмен липидов (снижает уровни холестерина и триглицеридов) за счет меньшей активации липолитической активности плазмы. Показано, что при применении Фрагмина при ГД у больных с сахарным диабетом (СД) и гиперлипидемией через 4 мес уровень триглицеридов снизился на 34%, а уровень липопротеидов очень низкой плотности — на 26%. В работе [26] отмечены дополнительные благоприятные эффекты применения Фрагмина при ГД у больных, страдающих СД, в частности при диабетической стопе и ретинопатии. Мучительный кожный зуд, иногда наблюдаемый в ходе диализной процедуры, нередко уменьшается при переводе больных с НФГ на НМГ, что приводит к улучшению их качества жизни.

Важным свойством Фрагмина является то, что он не вымывается в ходе диализа даже при использовании высокопроницаемых мембран. Так, Фрагмин не обнаруживался в диализате ни при применении купрофановой мембраны лоу-флакс [25], ни при использовании высокопроницаемого полисульфона [30]. В другой работе было показано, что дозировки НМГ не зависят от проницаемости используемых мембран [27]. Эти данные нашли подтверждение и в наших исследованиях.

*ERA — Европейская почечная ассоциация; EDTA — Европейская ассоциация диализа и трансплантации.

АнтиТРОМБОТИЧЕСКАЯ защита



1 раз в сутки^{1,2}
Фрагмин®

ДАЛТЕПАРИН НАТРИЯ

Безопасно²
Эффективно²
Просто^{1,2}

**КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА¹**

Международное непатентованное название:
далтепарин натрий.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и подкожного введения.

Фармакотерапевтическая группа:
антикоагулянтное средство прямого действия.
Код АТХ: V01AB04.

Характеристика: низкомолекулярный гепарин, состоящий из сульфатированных полисахаридных цепочек, имеющих среднюю молекулярную массу 5 000.

Показания к применению:

- Лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии;
- Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения во время гемодиализа или гемофильтрации у пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью;
- Профилактика тромбообразования при хирургических вмешательствах;
- Профилактика тромбозов и осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в т.ч. при состояниях, требующих постельного режима);
- Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ).

Способ применения и дозы: см. инструкцию к применению¹

Противопоказания: повышенная чувствительность к далтепарину, другим низкомолекулярным гепаринам и/или гепарину; иммунная тромбоцитопения; кровотечение; выраженные нарушения системы свертывания крови; септический эндокардит;

Побочные действия: (в среднем у 1% пациентов) кровотечения, гематома в месте инъекции, обратимая неиммунная тромбоцитопения, аллергические реакции, переходящее повышение активности АСТ и АЛТ.

Регистрационный номер: П №014647/01-2003 от 17.01.2003; П № 014647/02-2003 от 02.04.2003; П № 012506/01 от 13.01.2006. RUS/DALT/II-05.

Подробную информацию о препарате смотрите в Инструкции по медицинскому применению препарата Фрагмин®¹

Литература:

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фрагмин® (Fragmin®). Одобрена Росздравнадзором от 13.01.2006. CDS от 6.03.2003.
2. C. J. Dunn, B. Jarvis Dalteparin an update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the prophylaxis and treatment of thromboembolic disease. Drugs 2000 Jul; 60 (1): 203-237.

Представительство компании
«Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»



Россия, 109147, Москва, ул. Таганская, 21.
Тел.: (495) 258-55-35. Факс: (495) 258-55-38.

Неудобством при использовании всех НМГ, в том числе Фрагмина, по сравнению с НФГ служит отсутствие простых и удобных наборов для измерения анти-Ха-активности [1] и то, что их антикоагулянтное воздействие лишь отчасти может блокироваться протамином. В связи с этим определенным интересом представляет работа R.D. Frank и соавт., в которой предложен новый простой и удобный метод лабораторного контроля эффективности Фрагмина у постели больного [31].

Для проведения стандартной процедуры диализа либо гемодиализации продолжительностью до 5 ч обычно вводят 5000 МЕ Фрагмина в артериальную магистраль в начале ГД до гемодиализатора с первой порцией крови. При этом добавления Фрагмина в физиологический раствор для отмывки и рециркуляции экстракорпоральной системы перед процедурой ГД, как правило, не требуется. При медленных продолженных конвекционных процедурах Фрагмин вводят повторными болюсами каждые 2—4 ч. В редких случаях дозу следует корректировать с учетом индивидуальной чувствительности к препарату, массы тела, гематокрита, риска кровотечения и других факторов. По нашему собственному опыту, эффект Фрагмина существенно не зависит от массы тела больных в диапазоне 40—90 кг. На антикоагуляционный эффект оказывают большее влияние индивидуальная чувствительность к препарату, скорость кровотока, темпы ультрафильтрации, биосовместимость материала мембраны диализатора, адекватность сосудистого доступа, состояние коагуляционного гемостаза и другие факторы [1, 15, 16]. Тем не менее фармакинетические исследования свидетельствуют, что у больных с небольшой массой тела концентрация препарата в крови может повышаться до опасных значений, что требует с определенной осторожностью назначать стандартные дозы пациентам с низкой массой тела [32]. О недостаточной дозе препарата можно судить при наличии сгустков фибрина в различных участках экстракорпорального контура (магистралах, воздушных ловушках) и прежде всего диализатора. При повторении подобных эпизодов и отсутствии других причин тромбообразования в контуре (неудачные пункции, малфункция артериовенозной фистулы) дозу препарата увеличивают на 25%. Значительное удлинение времени кровотечения из мест пункции фистулы — косвенный признак передозировки препарата, требующий снижения дозы. Показано, что при применении Фрагмина частота геморрагических осложнений ГД (в том числе время компрессии, необходимое для остановки кровотечения) примерно на 70% ниже, чем при использовании НФГ.

Основным аргументом противников НМГ на диализе является тот факт, что элиминация Фрагмина и других НМГ осуществляется почками и при ХПН по мере снижения скорости клубочковой фильтрации

выведение препарата замедляется, что теоретически может привести к его кумуляции и развитию кровотечений. Однако на практике этого не происходит, значительного удлинения периода полувыведения Фрагмина у больных на ГД не наблюдается, что, вероятно, объясняется частичной компенсацией утраты почечного клиренса, его адсорбцией на мембране диализатора и других частях экстракорпорального контура. Так, у больных с тХПН на ГД при внутривенном введении Фрагмина анти-Ха-активность сохраняется всего лишь в 1,6 раза дольше, чем у здоровых лиц, а период полувыведения в среднем составляет 3,82 ч [32]. Тем не менее вопрос о целесообразности применения Фрагмина у больных с повышенным риском кровотечения остается дискуссионным. В этих случаях дозу Фрагмина обычно снижают на 50% от стандартной. При высоком риске кровотечения применять Фрагмин, как и другие НФГ, противопоказано, следует использовать альтернативные методы антикоагуляции. Методом выбора в данном случае длительное время считали проведение безгепаринового диализа с промыванием экстракорпоральной системы болюсами по 100—200 мл физиологического раствора каждые 30 мин [1]. Однако сегодня установлено, что промывание системы болюсами физиологического раствора ведет к дилуции естественных антикоагулянтов, содержащихся в плазме, и провоцирует гиперкоагуляцию. И хотя промывание физиологическим раствором позволяет увидеть формирование тромбов в экстракорпоральной системе, некоторые авторы считают более правильной методику безгепаринового диализа без промывания болюсами [33].

Фрагмин не вводят при ГИТ с доказанным антигепариновым механизмом (ГИТ II типа). Препятствием для его назначения, как и для назначения других НМГ, служит перекрестная реакция с антителами, индуцированными гепарином, и формирование гепаринзависимых антител класса IgG. Пациенты с подтвержденной ГИТ II типа должны диализироваться с использованием низкомолекулярных гепариноидов (данапароида) [5] или прямых ингибиторов тромбина (рекомбинантного гирудина [13, 14] или аргатробана [34]). Другой прямой ингибитор тромбина, мелагатран, также с успехом применяется для обеспечения антикоагуляции в ходе диализа и в отличие от аргатробана хорошо выводится в ходе диализной процедуры, что полностью исключает его аккумуляцию и передозировку [34].

Побочные эффекты Фрагмина редки и, как правило, не требуют отмены препарата. Необходимо учитывать следующие противопоказания к применению Фрагмина при ГД:

- повышенная чувствительность к гепарину и НМГ;
- бактериальный эндокардит;
- геморрагический инсульт.

С осторожностью следует применять Фрагмин при сопутствующем или предшествовавшем назначении салицилатов, нестероидных противовоспалительных препаратов, оральных антикоагулянтов, кортикостероидов.

В Центре диализа Фрагмин стали применять с 2001 г. За это время накоплен немалый опыт работы с данным препаратом, насчитывающий не менее 10 000 диализов, проведенных с применением Фрагмина. Основным показанием для перевода больных на Фрагмин стала плохая переносимость НФГ, в частности:

- тромбоцитопения и кожный геморрагический синдром;
- тяжелая диабетическая ангиопатия, в том числе ретинопатия;
- кровоизлияние в сетчатку и стекловидное тело;
- аллергические реакции, в том числе мучительный кожный зуд при исключении других его причин;
- повышенный риск кровотечений, включая желудочно-кишечные.

Все эти годы препарат применяли в однократной болюсной дозе в 5000 АХа ICU, при необходимости дозу увеличивали до 10 000 либо снижали до 2500 АХа ICU. При применении Фрагмина у стабильных больных на диализе не требовалось лабораторного контроля [35]. Обычной практикой стал временный перевод пациентов на Фрагмин при проведении плановых хирургических вмешательств, ведении больных в ближайшем послеоперационном периоде. Нередко показанием к назначению Фрагмина служит профилактика тромбоза сосудистого доступа после реконструктивных операций, особенно у больных с проблемным доступом либо с применением синтетических протезов типа Гор-Текс. Возможность ранней профилактики тромбоза сосудистого доступа с помощью Фрагмина описана как в мировой, так и в отечественной литературе [36—38].

Заключение

Считается, что при уремии развивается тромбофилическое состояние, вклад в которое вносят гиперфибриногенемия, гипергомоцистеинемия, снижение концентрации АТ-III, активности протеина С и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 [39]; эндотелиальная дисфункция, о чем свидетельствует повышение уровня фактора фон Виллебранда в плазме. Процедуры ГД за счет контактной активации

свертывания при взаимодействии потока крови с диализной мембраной, материалом сосудистых протезов и магистралей экстракорпорального контура усиливают тромбогенный потенциал крови. Нельзя также исключить, что дополнительным фактором риска тромбообразования у этой категории больных является истощение в эндотелиальных клетках запасов ингибитора внешнего пути свертывания (TFPI), подавляющего активность внешнего механизма свертывания крови, что, как полагают, может быть связано с длительным применением гепарина во время процедур ГД [20]. Возможность истощения пула TFPI у годами получающих гепарин ГД-больных представляется вполне вероятной. В последнее время появились работы, демонстрирующие меньший истощающий эффект воздействия НМГ на TFPI и PAI-1 по сравнению с НФГ [39]. Несмотря на адекватную антикоагуляцию НФГ во время процедуры ГД, у больных на программном ГД зафиксирована активация внутрисосудистого свертывания крови, выявляемая по высоким уровням D-димера и FM-теста [36]. Однако до настоящего времени не ясно, имеет ли это существенное клиническое значение. Недостаточная антикоагуляция при ГД провоцирует тромбоз экстракорпорального контура, а чрезмерная — может привести к развитию кровотечения. Тем не менее, если ранжировать риски кровотечения и тромбозов, по мнению большинства авторов, у больных на ГД риск кровотечения перевешивает риск тромбоза экстракорпорального контура, сосудистого доступа, венозного тромбоза и атеротромбоза.

В связи с этим весьма доказательными выглядят выводы метаанализа 17 контролируемых исследований, в котором сравнивали эффективность и безопасность НФГ и НМГ у больных на ГД. По результатам метаанализа убедительно продемонстрировано, что риск кровотечений при применении НМГ как минимум не выше, чем при использовании стандартного гепарина [40]. Наш собственный более чем 7-летний опыт применения препарата Фрагмин, как и результаты проведенных ранее исследований, полностью подтверждает имеющиеся данные литературы. Препарат Фрагмин эффективен и безопасен при стандартном ГД продолжительностью до 5 ч в однократной болюсной дозе, не требует лабораторного контроля, удобен и прост в применении и является препаратом выбора для антикоагуляции на программном ГД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хертель Д., Кип Д., Каруана Р. Антикоагуляция. В кн.: Руководство по диализу. Ред. Дж. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3-е изд.; 2001. Пер. с англ. Под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. Тверь, Триада; 2003. с. 3—41.

2. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1). Нефрология и диализ 2005;(прил):65—74.
3. Bick R.L., Frenkel E.P. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and

thrombosis and other side effects of heparin therapy. Clin Appl Thromb Hemost 1999;(5 Suppl 1):7—15.
4. Laster J., Elfink R., Silver D. Reexposure to heparin of patients with heparin-associated antibodies. J Vasc Surg 1989;9:677—81.

5. Neuhaus T.J., Goetschel P., Schmutge M., Leumann E. Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. *Pediatr Nephrol* 2000;14(8-9):713-6.
6. Nowak G., Bucha E., Brauns I., Czerwinski R. Anticoagulation with r-hirudin in regular haemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II). The first long-term application of r-hirudin in a haemodialysis patient. *Wien Klin Wochenschr* 1997;109:354-8.
7. Hottelart C., Achard J.M., Moriniere P. et al. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs* 1998;22:614-7.
8. Orlando M.P., Dillon M.E., O'Dell M.W. Heparin-induced hyperkalemia confirmed by drug rechallenge. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:93-6.
9. Quintanilla A.P., Wèffer M.I. Hyperkalemia in the patient on chronic dialysis. *Int J Artif Organs* 1987;10:17-9.
10. Schmitt Y., Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(5):438-42.
11. Бокарев И.Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов 2003;(3):4-14.
12. Bijsterveld N.R., Hettiarachchi R., Peters R. et al. Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82(Suppl 1):139-47.
13. Vanholder R.C., Camez A.A., Veys N.M. et al. Recombinant hirudin: a specific thrombin inhibiting anticoagulant for hemodialysis. *Kidney Int* 1994;45:1754-9.
14. Van Wijk V., Badenhors P.N., Luus H.G., Kotze H.E. A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. *Kidney Int* 1995;48:1338-43.
15. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей. 2-е изд. Казань; 2001.
16. Шило В.Ю., Денисов А.Ю., Козлова Т.В. Опыт применения фрагмина у больных на гемодиализе. *Фарматека* 2005;(6):109-16.
17. Шило В.Ю., Хасабов Н.Н., Денисов А.Ю. Низкомолекулярные гепарины у больных на программном гемодиализе: опыт применения фраксипарина. *Нефрология и диализ* 2006;8(2):184-8.
18. Dolovich L.R., Ginsberg J.S., Douketis J.D. et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-8.
19. Stube J., Siegemund A., Achenbach H. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of dalteparin in patients with renal insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(10):455-65.
20. Козловская Н.Л., Котлярова Г.В., Сафонов В.В. и др. Влияние нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов на параметры внутрисосудистого свертывания крови у больных, получающих лечение программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2007;9(1):92-7.
21. Greiber S., Wèber U., Galle J. et al. Activated clotting time is not a sensitive parameter to monitor anticoagulation with low molecular weight heparin in hemodialysis. *Nephron* 1997;76:15-9.
22. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Эффективность антикоагуляции однократной болюсной дозой далтепарина у больных на программном гемодиализе. Сб. трудов I объединенного Конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии». М.; 2002. с. 65.
23. Anastassiades E., Lane D.A., Ireland H. et al. Low molecular weight heparin («fragmin») for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin Nephrol* 1989;32(6):290-6.
24. Ljungberg B., Blomback M., Johnsson H., Lins L.E. A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1987;27(1):31-5.
25. Moia M., Graziani G., Tenconi P.M. et al. Rationale for the use of a low molecular weight heparin during hemodialysis with polysulphone membrane in uremic patients. *Annal Ital Med Interna* 1997;12:67-71.
26. Wiemer J., Winkler K., Baumstark M. et al. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2231-8.
27. Schrader J., Kandt M., Zurcher C. et al. Comparison of unfractionated heparin and low molecular weight heparin during long-term use in chronic haemodialysis and haemofiltration patients. *Haemostasis* 1986;16 Suppl 2:48-58.
28. Suzuki T., Ota K., Naganuma S. et al. Clinical application of Fragmin (FR-860) in hemodialysis: multicenter cooperative study in Japan. *Semin Thromb Hemost* 1990;16(Suppl):46-54.
29. Lai K.N., HO K., Li M., Szeto C.C. Use of single dose low-molecular-weight heparin in long hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998;21:196-200.
30. Ljungberg B., Jacobson S.H., Lins L.E., Pejler G. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 1992;38(2):97-100.
31. Frank R.D., Brandenburg V.M., Lanzmich R., Floege J. Factor Xa-activated whole blood clotting time (Xa-ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(6):1552-8.
32. Perry S.L., O'Shea S.I., Byrne S. et al. A multi-dose pharmacokinetic study of dalteparin in haemodialysis patients. *Thromb Haemost* 2006;96(6):750-5.
33. Sagedal S., Hartmann A., Osnes K. et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(2):444-9.
34. Attman P.O., Ottosson P., Samuelsson O. et al. Prevention of clot formation during haemodialysis using the direct thrombin inhibitor melagatran in patients with chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(9):1889-97.
35. Siguenza F., Maduell F., Perella M. et al. Low molecular weight heparin ('fragmin') in haemodialysis: is laboratory monitoring worthwhile? *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(11):2163-4.
36. Голоднев Ю.В., Ковальчук Д.Е., Новикова М.Н. Первый российский опыт применения низкомолекулярного гепарина Фрагмин в междиализный период с целью профилактики рецидивирующего тромбоза сосудистого доступа у больных на программном гемодиализе. *PMЖ* 2006;14(12):872-5.
37. Fletcher J.P., Ao P.Y., Hawthorne W.J. Antiproliferative effects of low molecular weight heparin. *ANZ J Surg* 2004;74(9):793-6.
38. Sharathkumar A., Hirschl R., Pipe S. et al. Primary thromboprophylaxis with heparins for arteriovenous fistula failure in pediatric patients. *J Vasc Access* 2007;8(4):235-44.
39. Naumnik B., Pawlak K., Mysliwiec M. Unfractionated heparin but not enoxaparin causes delayed plasma PAI-1 depletion in hemodialysis patients: a prospective study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007 [Epub ahead of print].
40. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3192-206.