



# Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек

Д.м.н., проф. Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ

*В статье рассмотрены механизмы антитромботического действия нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов, которые широко используются для лечения и профилактики тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью. Выбор препарата в каждом случае осуществляется в зависимости от специфических структурных и молекулярных свойств, фармакодинамических и фармакокинетических особенностей. Автором подчеркивается необходимость назначения препаратов, фармакокинетика которых изучена при сниженной функции почек.*

## Введение

Более 40 лет в практике врачей-нефрологов широко используется гепарин. Нефракционированный гепарин (НФГ) обеспечивает возможность проведения заместительной почечной терапии гемодиализом у больных с терминальной почечной недостаточностью, необходим в лечении тромботических осложнений нефротического синдрома, входит в состав так называемой че-

тырехкомпонентной терапии некоторых активных форм гломерулонефрита в сочетании со стероидами и цитостатиками. Возможность применения гепарина у нефрологических больных определяют не только его антитромботические свойства и способность подавлять процессы внутрисосудистой, в том числе внутриваглярной, коагуляции, являющейся неотъемлемым компонентом иммунного

воспаления в клубочках почки, но и другие эффекты. Так, установлено, что препарат оказывает натрийуретическое действие. Подавление гепарином продукции альдостерона объясняет диуретический эффект препарата [1, 2]. Гипотензивное действие гепарина, с одной стороны, вызвано подавлением продукции альдостерона, а с другой – его участием в регуляции сосудистого тонуса, связанным, как было показано в последнее время, со стимуляцией высвобождения оксида азота (NO) и снижением продукции эндотелина эндотелиальными клетками [3]. Антипротеинурическое действие гепарина обусловлено его способностью стимулировать синтез отрицательно заряженного гепарансульфата, что приводит к восстановлению утраченного гломерулярной базальной мембраной отрицательного заряда и уменьшению ее проницаемости для молекул белка [4]. Кроме того, гепарин обладает антикомплементарным,



противовоспалительным, анальгезирующим и липолитическим эффектом. В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрирована его способность подавлять пролиферацию мезангиальных клеток, предотвращая склерозирование почечной ткани [5, 6]. Однако, несмотря на многочисленные эффекты НФГ, позволяющие применять его в нефрологической практике, использование препарата ограничено в связи с высокой частотой побочных явлений, наиболее серьезным из которых является кровоточивость. Появление низкомолекулярных гепаринов (НМГ), сочетающих высокую антитромботическую активность с низкой частотой возникновения геморрагических осложнений, обусловило закономерный интерес нефрологов к этой группе препаратов.

### Механизмы антитромботического действия гепаринов

В настоящее время НМГ – это важный класс антитромботических успешно используемых препаратов, которые конкурируют с НФГ, а в последнее время и все чаще заменяют их в лечении тромбозов. Как и обычный гепарин, НМГ представляют собой отрицательно заряженные высокосульфатированные гликозаминогликаны, состоящие из цепей связанных между собой остатков d-гликозамина и глюкуроновой или идуроновой кислот. НФГ имеет молекулярную массу от 3000 до 30 000 дальтон, средняя молекулярная масса НМГ, полученных при контролируемой ферментативной или химической деполимеризации гепарина, составляет около 5000 дальтон. Антитромботическое действие НМГ, подобно НФГ, обусловлено инактивацией тромбина в результате образования комплекса с антитромбином. Взаимодействие последнего с гепаринами опосредовано уникальной последовательностью пентасахаридов, произвольно распределенных

в цепях гепарина. Такую последовательность содержат 30% цепей обычного гепарина и лишь 15–25% цепей НМГ.

Уменьшение размеров молекулы в результате деполимеризации приводит к изменению антикоагулянтных свойств: если действие НФГ направлено против тромбина (IIa-фактор) и активированного X фактора свертывания (Ха), то действие НМГ – преимущественно против Ха, в чем и состоит основное отличие НМГ от обычного гепарина. Связывание пентасахаридов с антитромбином вызывает конформационные изменения в его молекуле, ускоряя взаимодействие с тромбином и Ха-фактором почти в 1000 раз. Любые пентасахаридсодержащие цепи гепаринов могут ингибировать действие Ха, вызывая конформационные изменения антитромбина, тогда как для инактивации тромбина гепарин должен связать и тромбин, и антитромбин, формируя, таким образом, трехкомпонентный комплекс «гепарин – антитромбин – тромбин». Образование этого комплекса возможно при наличии в пентасахаридсодержащей цепи препарата, по крайней мере, 18 сахаридных единиц. Большинство НФГ содержит  $\geq 18$  сахаридных единиц, однако достаточную длину для формирования такого комплекса имеют  $> 50\%$  цепей НМГ, что объясняет меньший, по сравнению с обычным гепарином, ингибиторный эффект НМГ в отношении тромбина.

Кроме прямого ингибирующего воздействия на тромбин и Ха-фактор, НФГ и НМГ стимулируют высвобождение из эндотелиальных клеток в кровотоки ингибитора тканевого фактора (он же – ингибитор внешнего пути свертывания – tissue factor pathway inhibitor, TFPI) [7]. Тканевой фактор (TF) активирует внешний механизм свертывания крови, приводя к образованию Ха, ингибитор тканевого фактора нейтрализует последний, а также блокирует комплекс активиро-

ванного фактора VII с тканевым фактором (VIIa/TF) [8]. На долю опосредованного TFPI действия приходится не менее трети общего антикоагулянтного эффекта гепарина [9] и, по-видимому, еще большая часть эффекта НМГ. У пациентов с острым коронарным синдромом была описана способность как НФГ, так и НМГ предотвращать рост уровня тканевого фактора в кровотоке [10, 11]. Полагают, что этот новый антикоагулянтный эффект гепаринов может быть результатом как снижения активности TF, так и уменьшения его экспрессии эндотелиальными клетками и моноцитами [12, 13]. Таким образом, как НФГ, так и НМГ оказывают комплексное антикоагулянтное действие, обусловленное сочетанием нескольких разных механизмов – ингибированием тромбина, Ха- и тканевого фактора, а также блокадой TFPI.

По сравнению с обычным гепарином, НМГ обладают лучшей биодоступностью, имеют большее время полувыведения и независимый от дозы клиренс, что обеспечивает более предсказуемый антикоагулянтный эффект. В свою очередь, эти особенности фармакокинетики НМГ обусловлены более низкой способностью последних связываться с белками плазмы, эндотелием и макрофагами. Период полувыведения НМГ в 2–4 раза больше, чем у обычного гепарина, и составляет 2–4 ч после внутривенного введения и 3–6 ч – после подкожного. Это объясняется большей

Низкомолекулярные гепарины обладают лучшей, по сравнению с нефракционированными гепаринами, биодоступностью, имеют большее время полувыведения и независимый от дозы клиренс, что обеспечивает более предсказуемый антикоагулянтный эффект.



Применение профилактических доз далтепарина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не сопровождается избыточной биоаккумуляцией препарата, следовательно, не может быть причиной кровотечений, что дает основания рекомендовать препарат как средство профилактики тромботических осложнений.

длительностью ингибиторного эффекта НМГ в отношении Ха-фактора по сравнению с таковым в отношении тромбина, что отражает более высокий клиренс более длинных цепей гепарина [14]. Описанные особенности НМГ делают необязательным постоянный лабораторный контроль в процессе лечения, за исключением случаев использования у больных с ХПН [15], поскольку, в отличие от обычного гепарина, выведение их из организма осуществляется почками, а также позволяет вводить препараты дважды или даже однократно в течение суток.

Важным преимуществом НМГ является сравнительно малый риск развития геморрагических осложнений при равной с НФГ антитромботической активности. Это обусловлено их менее выраженной способностью связываться с тромбоцитами и, следовательно, ингибировать их функцию, а также отсутствием влияния на сосудистую проницаемость. Группа НМГ в настоящее время включает около 10 препаратов, отличающихся по способу получения, физико-химическим и фармакокинетическим свойствам, а также соотношению активности анти-Ха/анти-IIa. Чем оно ниже, тем ближе препарат к НФГ. Большая величина отношения, указывающая на преимущественную инакти-

вацию Ха-фактора, свидетельствует о преобладании в действии препарата ингибирования образования тромбина над его инактивацией. В России наиболее распространенными препаратами группы НМГ являются эноксапарин, надропарин и далтепарин, у которых соотношение анти-Ха/анти-IIa-активности составляет 3,8:1; 3,6:1 и 2,7:1 соответственно.

### **Применение НМГ для профилактики тромбозов у больных хронической почечной недостаточностью**

До недавнего времени отсутствовали исследования по предупреждению тромбозов у больных терапевтического профиля, имеющих факторы риска их развития (возраст > 75 лет, рак, тромбоземболические эпизоды в анамнезе, ожирение, лечение эстрогенами или антиандрогенами, хроническая сердечная или дыхательная недостаточность, острые сердечно-сосудистые и воспалительные заболевания). Несмотря на то что частота тромботических осложнений у таких пациентов точно не установлена, она, по-видимому, не ниже, чем у оперированных больных, особенно в острых ситуациях [16]. Оказалось, что госпитализация по поводу острого терапевтического заболевания сама по себе сопряжена с восьмикратным увеличением риска тромбозов; отражением этого факта служит высокая частота тромбозов глубоких вен голени, развивающихся у 20–40% пациентов отделений интенсивной терапии без профилактического применения антикоагулянтов, и чрезвычайно высокий риск летальных исходов (70–80%) при тромбоземболии легочной артерии, приходящиеся на долю терапевтических больных [17–19]. Назначение таким пациентам антикоагулянтов в период госпитализации полностью оправдано, что подтвердили выполненные в последние годы исследования по применению НМГ у этой категории больных

[20, 21]. Так, по данным рандомизированного плацебоконтролируемого исследования PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of Venous Thromboembolism in Immobilised Patients), частота тромбоземболических осложнений у пациентов с острым терапевтическим заболеванием при использовании профилактической дозы далтепарина 5000 МЕ в сутки в течение 14 дней оказалась на 45% ниже, чем при применении плацебо, при практически одинаковом риске кровотечений, что свидетельствует об эффективности препарата в предупреждении тромбозов у больных с факторами риска их развития [21]. Особенно уязвимы в плане развития тромботических осложнений пациенты старшей возрастной группы, составляющие большинство больных, госпитализированных в терапевтические отделения. Именно у этой категории больных наиболее часто развиваются периферические венозные тромбозы и тромбоземболия легочной артерии [22, 23], а также острый коронарный синдром, риск смерти при котором у пациентов старше 75 лет почти в 4 раза выше, чем у лиц более молодого возраста [24]. Следует также отметить, что старческий возраст ассоциирован не только с высокой частотой тромбозов, но и с риском развития хронической болезни почек (ХБП) [25, 26]. При этом нарушение функции почек может вносить свой вклад в повышение риска развития «больших» кровотечений при лечении антикоагулянтами, и без того высокого у этой группы больных [27, 28].

Несмотря на то что значительная часть больных, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, имеет нарушение почечных функций, соответствующее 3–5-й стадии ХБП, этих пациентов, как правило, не включали в исследования по изучению эффективности НМГ для профилактики тромбозов. Причиной этого было сложившееся на



протяжении многих лет мнение о крайней редкости венозных тромбозов и тромбоэмболий и преобладании геморрагических осложнений у пациентов с терминальной ХПН, с одной стороны, и опасность развития кровотечений, связанных с биоаккумуляцией НМГ вследствие снижения их почечного клиренса, – с другой. Лишь совсем недавно были получены данные о высокой частоте тромбоэмболических осложнений у больных с поздними стадиями ХБП, в том числе терминальной ХПН, риск которых оказался почти вдвое выше, чем у лиц с сохранной функцией почек [29–32]. Факторы, обуславливающие развитие тромбозов при терминальной ХПН, многочисленны и включают в себя артериальную гипертензию, сахарный диабет, ускоренное развитие атеросклероза, гипергомоцистеинемия, признаки синдрома воспалительного ответа (высокий уровень С-реактивного белка, интерлейкина-6), нарушения гемокоагуляции, эндотелиальную и тромбоцитарную дисфункции, применение эритропоэтина [33–37]. Это объясняет необходимость проведения превентивной антикоагулянтной терапии у больных из группы риска.

Результаты многочисленных исследований обосновывают применение НМГ у пациентов с ХПН не только с лечебной, но и с профилактической целью. Однако на определенном этапе без достаточной доказательной базы утвердилась точка зрения о нецелесообразности назначения НМГ и преимущественном использовании НФГ у этой категории больных. Результаты последующих исследований по применению НМГ в терапевтических дозах у больных с почечной недостаточностью подтвердили это положение. Так, по данным метаанализа, включавшего 12 исследований (всего 4971 пациент) по применению НМГ у больных с выраженной почечной недостаточностью, было установлено,

что использование терапевтических доз эноксапарина у больных с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин по сравнению с больными с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации (СКФ) сопровождается значимым увеличением пикового уровня анти-Ха и повышенным риском «больших» кровотечений (8,3% vs 2,4%, ОШ 3,88; 95% доверительный интервал 1,78–8,45;  $p=0,01$ ) [38]. Аналогичные данные были получены при применении НМГ у больных с почечной недостаточностью, включенных в крупные рандомизированные исследования по изучению венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии и острого коронарного синдрома. Из 18 251 больных, включенных в регистр RIETE – действующий в настоящее время проспективный регистр пациентов с венозными тромбоэмболиями, – 1037 (5,7%) имели расчетную СКФ менее 30 мл/мин. Использование НМГ в качестве первоначальной терапии у этой группы пациентов сопровождалось развитием «больших» кровотечений в 7,3% случаев по сравнению с 2,1% в группе больных с клиренсом креатинина более 30 мл/мин [39]. Сходная частота «больших» кровотечений установлена и по данным регистра GRACE – проспективного регистра пациентов с острым коронарным синдромом – при лечении НМГ: 8,1% у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин и 2,3% – у пациентов с более высокими значениями СКФ ( $p < 0,0001$ ) [40]. Однако необходимо отметить, что во всех упомянутых исследованиях применялись преимущественно терапевтические дозы эноксапарина, известной способностью к биоаккумуляции при выраженном нарушении функции почек [41]. Учитывая доказанную эффективность эноксапарина и его преимущества перед НФГ в лечении острого коронарного синдрома, а также практически равный риск кровотечений при

применении обоих препаратов у лиц с нормальной функцией почек [42, 43], назначение эноксапарина больным с острой коронарной патологией, независимо от состояния функции почек, сегодня представляется полностью оправданным. Однако у пациентов с 4–5-й стадией ХБП (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) в ходе лечения показано уменьшение дозы препарата и мониторинг уровня анти-Ха [44, 45]. Так, J.P. Collet и соавт. рекомендуют снижать дозу эноксапарина до 65% от терапевтической, если  $СКФ \leq 30$  мл/мин [46].

Другие препараты из группы НМГ у терапевтических больных изучены менее, чем эноксапарин, кроме того, каждый препарат из этого класса имеет индивидуальные биохимические и фармакологические характеристики [47, 48], поэтому сегодня еще нет



#### Показания к применению далтепарина:

- лечение острого тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии 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 тромбоэмболических осложнений у больных с терапевтическим заболеванием в острой фазе и ограниченной подвижностью (в том числе при состояниях, требующих постельного режима);
- нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (без зубца Q на ЭКГ);
- длительное лечение (до 6 месяцев) с целью предотвращения рецидива венозных тромбозов и легочных тромбоэмболий у больных с онкологическими заболеваниями.



оснований экстраполировать заключения, полученные в ходе исследований эноксапарина, на другие НМГ. Однако, несмотря на то что вследствие различий в молекулярной массе и соотношении степени ингибирования факторов Ха и Па различные НМГ обладают разной способностью к биоаккумуляции, риск кровотечений, связанных с избыточным накоплением препаратов у больных с ХПН, можно снизить, заменив терапевтические дозы НМГ на профилактические, то есть уменьшив дозировку [45]. Целесообразность такого подхода была доказана в целом ряде недавних исследований по применению далтепарина у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), имевших признаки 3–5-й стадии ХБП [49–54].

В одно из первых исследований были включены 19 пациентов с расчетной СКФ 30 мл/мин и более, находящихся в ОРИТ не менее 72 ч. Все они ежедневно, до выписки из отделения, однократно получали профилактическую дозу далтепарина – 5000 ЕД. Связь между биоаккумуляцией НМГ и функцией почек оценивали на основании определения уровня анти-Ха-активности препарата в динамике (в среднем по 10 определений у одного больного). Оценивали также частоту тромбозов и кровотечений. Тромбоз (центрального венозного катетера) развился у одного больного, кровотечения – у 2. Тромбозов других локализаций

не отмечено ни в одном случае. Авторы не выявили связи между клиренсом креатинина и пиковым уровнем анти-Ха, который в среднем составил 0,3 МЕ/мл (< 0,1–0,42 МЕ/мл), что свидетельствует об отсутствии накопления препарата. На основании полученных результатов было сделано заключение об эффективности и потенциальной безопасности профилактики тромбозов далтепарином у больных с нарушением функции почек [54]. Однако малое число больных и относительно небольшая выраженность почечной дисфункции не позволяли экстраполировать выводы исследования на всю популяцию пациентов с почечной недостаточностью.

Эта задача была решена в других исследованиях, включавших значительно большее число больных с разной степенью выраженности ХПН. Так, в работе E. Tincani и соавт. [49] контролировали пик уровня анти-Ха на 6-й день лечения далтепарином в дозе 2500 или 5000 ЕД у 109 пожилых больных ОРИТ (средний возраст 83 года) с почечной недостаточностью, из которых у 73 пациентов СКФ составила 30–59 мл/мин и у 24 была менее 30 мл/мин. Это исследование оказалось на сегодняшний день единственным, в котором пиковые уровни анти-Ха были почти десятикратно ниже таковых в других аналогичных исследованиях и составили в упомянутых группах в среднем 0,033 и 0,048 МЕ/мл соответственно. Таким образом, в течение короткого срока лечения не отмечено биоаккумуляции далтепарина и корреляции между СКФ и уровнем анти-Ха. Другим нестандартным выводом данного исследования оказалась пиковая величина анти-Ха у женщин, которая была в 6 раз выше, чем у мужчин. Причина таких различий не вполне понятна, однако обсуждается большая частота поздних стадий ХБП с СКФ ниже 30 мл/мин (32,1% у женщин, 12,5% у мужчин) и тот факт, что дозу далтепарина 5000 ЕД полу-

чали почти 100% женщин, но 75% мужчин.

Недавно были опубликованы результаты наиболее крупного многоцентрового проспективного клинического исследования по профилактике далтепарином тромбозов глубоких вен голени у пациентов ОРИТ с тяжелой почечной недостаточностью (исследование DIRECT – Dalteparin's Influence on the RENally Compromised: anti-Ten-a) [52]. В исследовании DIRECT были поставлены следующие задачи: уточнить возможности профилактики тромботических осложнений малыми дозами далтепарина у больных, имеющих высокий риск тромбообразования, оценить, не связан ли антитромботический эффект препарата с избыточной антикоагуляцией вследствие его биоаккумуляции; определить частоту тромбозов глубоких вен голени, кровотечений и индуцированной гепарином тромбоцитопении. В исследование были включены 138 больных ОРИТ с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин (средняя СКФ 18,9 ± 6,5 мл/мин), у 62% из которых имелись признаки острой почечной недостаточности. Заместительная почечная терапия (гемодиализ, перитонеальный диализ) потребовалась 46% пациентов. Средняя продолжительность лечения далтепарином в фиксированной дозе 5000 ЕД составила 7 (4–12) дней. Уровни анти-Ха-активности определяли 2 раза в неделю (всего 427 определений). Ни у одного больного не отмечено биоаккумуляции препарата, о чем свидетельствуют значения анти-Ха-активности, в среднем составившие 0,1 МЕ/мл. Тромбозы глубоких вен голени развились у 7 больных (5,1%), «большие» кровотечения – у 10 (7,2%), гепарин-индуцированная тромбоцитопения – у 2 (1,4%) пациентов, ранее имевших это осложнение при лечении НФГ. Авторы не связывают кровотечения с накоплением препарата, поскольку у ни в одном случае уровень

Далтепарин имеет наибольшую молекулярную массу и наибольший заряд среди всех низкомолекулярных гепаринов, что облегчает непочечный клиренс препарата, частично сближая его пути элиминации с нефракционированными гепаринами.



Уменьшение дозы далтепарина с целью минимизации риска развития кровотечений у больных хронической почечной недостаточностью не требуется и, напротив, может оказаться опасным, поскольку изменение режима введения препарата будет способствовать развитию тромбоза.

анти-Ха-активности плазмы не превышал 0,18 МЕ/мл, тогда как профилактическим уровнем антикоагуляции, свидетельствующим об адекватной биоаккумуляции различных НМГ, в том числе далтепарина, считается 0,32–0,46 [45]. Таким образом, развитие кровотечений, по-видимому, можно рассматривать как проявление собственно уремии. Результаты этого самого крупного на сегодняшний день исследования, выполненного у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, убедительно свидетельствуют о том, что применение профилактических доз далтепарина у этого контингента больных не сопровождается избыточной биоаккумуляцией препарата и, следовательно, не может быть причиной кровотечений, что дает основания рекомендовать препарат как средство профилактики тромботических осложнений у больных ОРИТ с 3–5-й стадией ХБП [45].

Данные этого исследования полностью согласуются с результатами работы P. Schmid и соавт. [53], изучавших фармакокинетику далтепарина у больных с различными стадиями ХБП в динамике. В исследовании участвовали 42 больных, находящихся в терапевтическом и хирургическом отделениях и имеющих факторы риска тромбозов (18 пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин, 15 – с СКФ 30–59 мл/мин и 9 больных с СКФ  $< 30$  мл/мин), которые получали профилактическую дозу далтепарина (в среднем 5000 ЕД) в виде однократной подкожной инъекции в течение 3 недель.

Пиковые уровни анти-Ха-активности определяли через  $4 \pm 1$  ч после инъекции в первый день лечения и далее в каждый 3-й день терапии на протяжении всего срока исследования. Анализ, выполненный на 10-й день лечения НМГ (в течение этого срока были прослежены все пациенты, включенные в исследование), не выявил достоверных различий в значении анти-Ха-активности по сравнению с первым днем при любых показателях СКФ. Даже у больных с тяжелой почечной недостаточностью к этому сроку не отмечено бионакопления далтепарина, превышающего 30%, что позволило авторам сделать заключение о возможности использовать профилактические дозы далтепарина у пациентов с ХПН, не опасаясь кровотечений. Отсутствие биоаккумуляции препарата подтверждено и в ходе исследования, включавшего большое число пациентов с выраженной почечной недостаточностью (120 больных ОРИТ с клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин), получавших с целью профилактики тромбообразования 5000 ЕД далтепарина, на основании результатов многократного определения уровня анти-Ха-активности [55].

Таким образом, проведенные в последнее время исследования фармакокинетики, эффективности и безопасности НМГ в лечении и профилактике тромбоэмболических осложнений у больных ХПН, в том числе при СКФ ниже 30 мл/мин, свидетельствуют о возможности использования этой группы препаратов

при 3–5-й стадиях ХБП. Однако, учитывая почечный путь элиминации всех НМГ, следует помнить, что по мере снижения функции почек возможность накопления НМГ может возрастать и, следовательно, риск кровотечений – увеличиваться, причем степень увеличения риска зависит от конкретного препарата. Так, фракция НМГ с наименьшей молекулярной массой – эноксапарин – имеет исключительно почечный клиренс, что обуславливает максимальный риск геморрагических осложнений у больных ХПН. Напротив, далтепарин имеет наибольшую молекулярную массу среди всех НМГ, а также наибольший заряд. Оба фактора облегчают почечный клиренс препарата, частично сближая его пути элиминации с НФГ [18, 52–54]. Меньшую зависимость клиренса от состояния функции почек далтепарину обеспечивает и наименьшее в группе НМГ соотношение анти-Ха/анти-IIa [47]. Кроме того, в исследованиях фармакодинамики НМГ было установлено, что при применении далтепарина отмечается быстрый рост уровня анти-Ха-активности плазмы с постепенным возвращением к исходному, а такой фармакодинамический профиль характерен для препаратов, не обладающих свойством биоаккумуляции [52]. В связи с этим профилактическое применение далтепарина у пациентов с выраженной ХПН, по-видимому, ассоциировано с минимальным риском кровотечений, что особенно важно при необходимости длительного лечения.

Очевидно, что увеличивающееся число пациентов с ХПН, у которых при тех или иных обстоятельствах развиваются тромбоэмболические осложнения, диктует необходимость проведения тщательной профилактики тромбообразования у этой категории больных. При этом следует помнить, что как неадекватно низкие, так и неадекватно высокие дозы антикоагулянтов ассо-

Нефрология



Принимая во внимание высокую способность эноксапарина к биоаккумуляции, у пациентов с выраженной хронической почечной недостаточностью, особенно при необходимости длительного лечения, предпочтительно назначение далтепарина.

цированы с риском осложнений – тромбозов и кровотечений соответственно [56, 57]. У больных с тяжелой почечной недостаточностью имеется риск обоих видов осложнений [45]. В связи с широкой распространенностью ХБП в популяции в ближайшее время число больных с 3–5-й стадиями ХБП будет постоянно увеличиваться. Уже сегодня около 25% пациентов, наблюдающихся амбулаторно в медицинских учреждениях Европы, имеют признаки умеренной ХПН (СКФ 59–30 мл/мин), а около 10% – тяжелой ХПН (СКФ  $\leq$  30 мл/мин) [58], что дает основания ожидать и роста числа тромботических осложнений у этих больных. Правомерность такого предположения подтверждают результаты недавно опубликованного исследования L.M. Соок и соавт., в котором среди 524 пациентов с венозными тромбозами, наблюдавшихся в двух клиниках Канады, умеренная почечная недостаточность была обнаружена в 20% случаев, тяжелая – в 5% [59], причем у части больных ХПН оказалась нераспознанной до момента развития острого эпизода. Безусловно, несвоевременная диагностика ХПН может стать фактором, вносящим свой вклад в развитие кровотечений у больных с тромботическими осложнениями вследствие избыточного бионакопления НМГ, назначаемых в терапевтических дозах без коррекции с учетом степени снижения СКФ. Оказа-

лось, что 14% больных, леченных НМГ, получали избыточные дозы препаратов. Независимыми факторами риска получения избыточной дозы были, помимо почечной недостаточности, женский пол, пожилой возраст и низкая масса тела [60]. В последнее время было установлено, что неадекватно высокие дозы НМГ ассоциированы с дополнительным риском «больших» кровотечений и смерти [61]. Учитывая это, представляется важным выбор рационального режима антикоагулянтной терапии у больных ХПН, особенно при выраженном снижении СКФ, который позволил бы поддерживать баланс между риском развития тромбозов в случае недостаточной дозы НМГ и риском кровотечений – при избыточной дозе. В связи со сказанным первостепенное значение имеет определение дозы конкретного препарата. Так, например, если у больных выраженной ХПН необходимо снижать дозу эноксапарина на 50% [62], чтобы минимизировать риск развития кровотечений, то уменьшение дозы далтепарина у этого контингента больных не требуется и, напротив, может оказаться опасным, поскольку изменение режима введения препарата будет способствовать развитию тромбоза [53].

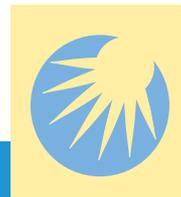
### Заключение

Низкомолекулярные гепарины широко используются как с лечебной, так и с профилактической целью у пациентов с нефротическим синдромом различного генеза и у больных ХПН, имеющих риск развития тромботических осложнений. Начиная антикоагулянтную терапию, необходимо учитывать, что различные НМГ имеют специфические структурные и молекулярные свойства, обусловленные способом получения препарата [63], а также фармакодинамические и фармакокинетические особенности [48], определяющие терапевтическую тактику и, в первую очередь, под-

ходы к дозированию. Поскольку состояние функции почек является основополагающим фактором в определении дозы НМГ, особенно у пожилых больных, пациентов с сахарным диабетом, имеющих высокий риск геморрагических осложнений, до начала лечения следует оценить СКФ и мониторировать ее в ходе терапии [45, 55]. В зависимости от обстоятельств можно использовать несколько подходов к антикоагулянтной терапии НМГ при ХПН: избегать назначения препаратов, которые аккумулируются в условиях сниженной СКФ, назначать НМГ в более низких дозах, чем при сохранной функции почек, контролировать уровень препарата в крови и/или его антикоагулянтный эффект [55].

Хотя НМГ в целом обладают большими эффективностью, безопасностью и удобством в применении, чем НФГ, последний, тем не менее, следует предпочесть у тяжелых нестабильных больных, нуждающихся в проведении неотложных вмешательств, а также имеющих повышенный риск кровотечений. Преимущество НФГ у таких пациентов связано с коротким периодом полувыведения и наличием антагониста (протаминсульфат), что позволяет быстро прекратить лечение в случае развития нежелательных реакций [45].

Для лечения больных с ХПН необходимо выбирать НМГ, фармакокинетика которых изучена при сниженной функции почек. В России к таким препаратам относятся далтепарин и эноксапарин. Данные о применении надропарина при ХПН ограничены [45]. Принимая во внимание высокую способность эноксапарина к биоаккумуляции, у пациентов с выраженной ХПН, особенно при необходимости длительного лечения, по-видимому, предпочтительно назначение далтепарина. В связи с незначительным бионакоплением далтепарина его применение, по сравнению с другими НМГ, сопряжено с меньшим риском кровотечений. ☺



4. Oral tacrolimus products: prescribe and dispense by brand name only, to minimise the risk of inadvertent switching between products, which has been associated with reports of toxicity and graft rejection. Letter to healthcare professionals on updated advice for oral tacrolimus products // Drug Safety Update. 2012. Vol. 5. Is. 11. P. A1.
5. Generic substitution terminated for oral medicines containing cyclosporine or tacrolimus // laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral - tacrolimus.

## Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ

### Низкомолекулярные гепарины в профилактике и лечении тромбозов у пациентов с хронической болезнью почек

1. Кутырина И.М., Никишова Т.А., Лифшиц Н.Л., Александровская Т.Н. К механизму диуретического эффекта гепарина при хроническом гломерулонефрите // Терапевтический архив. 1982. № 7. С. 42–46.
2. Кутырина И.М., Никишова Т.А., Тареева И.Е. Гипотензивное и диуретическое действие гепарина у больных хроническим гломерулонефритом // Терапевтический архив. 1985. № 6. С. 78–81.
3. Mandal A.K., Lyden T.W., Saklaen M.G. Heparin lowers blood pressure: biological and clinical perspectives // Kidney Int. 1995. Vol. 47. № 4. P. 1017–1022.
4. Gambaro G., Baggio B. Glycosoaminoglicans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // Nephrol. Dial. Transplant. 1996. Vol. 11. № 5. P. 762–764.
5. Morita Y., Makino H., Ota K. et al. Effect of heparin and low-molecular-weight heparin on proliferative glomerulonephritis // Nippon Jinzo Gakkai Shi. 1994. Vol. 36. № 7. P. 823–838.
6. Striker G.E., Lupia E., Eliot S. et al. Glomerulosclerosis, arteriosclerosis and vascular graft stenosis: treatment with oral heparinoids // Kidney Int. Suppl. 1997. Vol. 63. P. 120–123.
7. Abilgaard U., Lindahl A.L., Sandset P.M. Heparin requires both anti-thrombin and extrinsic pathway inhibitor for its anticoagulant effect in human blood // Haemostasis. 1991. Vol. 21. № 4. P. 254–257.
8. Hoppensteadt D.A., Walenga J.M., Fasanella A. et al. TFPI antigen levels in normal human volunteers after intravenous and subcutaneous administration of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin // Thromb. Res. 1995. Vol. 77. № 2. P. 175–185.
9. Sandset P.M., Bends B., Hancan J.B. Physiological function of tissue factor pathway inhibitor and interaction with heparins // Haemostasis. 2000. Vol. 30. Suppl. 2. P. 48–56.
10. Vila V., Martinez-Sales V., Reganon E. et al. Effects of unfractionated and low molecular weight heparins on plasma levels of hemostatic factors in patients with acute coronary syndromes // Haematologica. 2001. Vol. 86. № 7. P. 729–734.
11. Yamamoto N., Ogawa H., Oshima S. et al. The effect of heparin on tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol. 2000. Vol. 75. № 2–3. P. 267–274.
12. Cadroy Y., Gaspin D., Duppy D. et al. Heparin reverses the procoagulant properties of stimulated endothelial cells // Thromb. Haemost. 1996. Vol. 75. № 1. P. 190–195.
13. Pepe G., Guisti B., Attanasio M. et al. Tissue factor and plasminogen activator inhibitor type 2 expression in human stimulated monocytes is inhibited by heparin // Semin. Thromb. Hemost. 1997. Vol. 23. № 2. P. 135–141.
14. Weithz J.L. Low molecular weight heparins // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. № 10. P. 688–699.
15. Cardoy Y., Pourrat J., Balagre M.F. et al. Delayed elimination of enoxaparin in patients with chronic renal insufficiency // Thromb. Res. 1991. Vol. 63. № 3. P. 385–390.
16. Clagett G., Anderson F., Geerts W.H. et al. Prevention of venous thromboembolism // Chest. 1998. Vol. 114. Suppl. P. 531S–560S.
17. Attia J., Ray J., Cook D.J. et al. Deep venous thrombosis and its prevention in critically ill adults // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 10. P. 1268–1279.
18. Cook D.J., Crowter M., Meade M. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence and risk factors // Crit. Care Med. 2005. Vol. 33. № 7. P. 1565–1571.
19. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit A.J. et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy // Chest. 2004. Vol. 126. № 3. Suppl. P. 338S–400S.
20. Samama M.M., Cohen A., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
21. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // Circulation. 2004. Vol. 110. № 7. P. 874–879.
22. Stein P.D., Hull R.D., Kayali F. et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 20. P. 2260–2265.
23. Samama M.M. Use of low-molecular-weight heparins and new anticoagulants in elderly patients with renal impairment // Drugs Aging. 2011. Vol. 28. № 3. P. 177–193.
24. Majeed F., Keleman M.D. Acute coronary syndromes in the elderly // Clin. Geriatr. Med. 2007. Vol. 23. № 2. P. 425–440.
25. Swedko D.J., Clark H.D., Paramsothy K. et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients // Arch. Intern. Med. 2003. Vol. 163. № 3. P. 356–360.
26. Meguid E.L., Nahas A., Bello A.K. Chronic kidney disease: the global challenge // Lancet. 2005. Vol. 365. № 9456. P. 331–340.
27. Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D. et al. Venous thromboembolism in the elderly: a community based perspective // Thromb. Haemost. 2008. Vol. 100. № 5. P. 780–788.
28. López-Jiménez L., Montero M., González-Fajardo J.A. et al. Venous thromboembolism in very elderly patients: findings from a prospective registry (RIETE) // Hematologica. 2006. Vol. 91. № 8. P. 1046–1051.
29. Monreal M., Falga C., Valle R. et al. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: finding from the RIETE Registry // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 12. P. 1073–1079.
30. Wattanakit K., Cushman M., Stehman-Breen C. et al. Chronic kidney disease increased risk for venous thromboembolism // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. № 1. P. 135–140.
31. Tveit D.P., Hypolite I.O., Hshieh P. et al. Chronic dialysis patients have high risk for pulmonary embolism // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. № 5. P. 1011–1017.
32. Daneschvar H.L., Seddighzadeh A., Piazza G., Goldhaber S.Z. Deep vein thrombosis in patients with chronic kidney disease // Thromb. Haemost. 2008. Vol. 99. № 6. P. 1035–1039.
33. D'Elia J.A., Weinrauch L.A., Gleason R.E. et al. Risk factors for thromboembolic events in renal failure // Int. J. Cardiol. 2005. Vol. 101. № 1. P. 19–25.
34. Caglar K., Peng Y., Pupim L.B. et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis // Kidney Int. 2002. Vol. 62. № 4. P. 1408–1416.



35. Ando M., Iwata A., Ozeki Y. et al. Circulated platelet-derived microparticles with procoagulant activity may be a potential cause of thrombosis in uremic patients // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 5. P. 1757–1763.
36. Reich L.M., Folsom A.R., Key N.S. et al. Prospective study of subclinical atherosclerosis as a risk for venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 4. № 9. P. 1909–1913.
37. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355. № 20. P. 2085–2098.
38. Lim W., Dentali F., Eikelboom J.W., Crowther M.A. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 9. P. 673–684.
39. Falga C., Capdevila J.A., Soler S. et al. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and renal insufficiency. Findings from the RIETE registry // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98. № 4. P. 771–776.
40. Santopino J.J., Fox K.A., Goldberg R.J. et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: finding from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* 2003. Vol. 89. № 9. P. 1003–1008.
41. Thorevska N., Amoateng-Adjepong Y., Sabahi R. et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency: a comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin // *Chest.* 2004. Vol. 125. № 3. P. 856–863.
42. Antman E.M., McCabe C.H., Gurfinkel E.P. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB trial // *Circulation.* 1999. Vol. 100. № 15. P. 1593–1601.
43. Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. et al. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. № 21. P. 2285–2293.
44. Collet J.P., Montalescot G., Fine E. et al. Enoxaparin in unstable angina patients who would have been excluded from randomized pivotal trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. № 1. P. 8–14.
45. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency // *Swiss Med. Wkly.* 2009. Vol. 139. № 31–32. P. 438–452.
46. Collet J.P., Montalescot G., Choussat R. et al. Enoxaparin in unstable angina patients with renal failure // *Int. J. Cardiol.* 2001. Vol. 80. № 1. P. 81–82.
47. Frydman A. Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics and metabolism in humans // *Hemostasis.* 1996. Vol. 26. Suppl. 2. P. 24–38.
48. Samama M.M., Gerotziafas G.T. Comparative pharmacokinetics of LMWHs // *Semin. Thromb. Hemost.* 2000. Vol. 26. Suppl. 1. P. 31–38.
49. Tincani E., Mannucci C., Casolari B. et al. Safety of dalteparin for the prophylaxis of venous thromboembolism in elderly medical patients with renal insufficiency: a pilot study // *Haematologica.* 2006. Vol. 91. № 7. P. 976–979.
50. Stöbe J., Siegemund A., Achenbach H. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of dalteparin in patients with renal insufficiency // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 10. P. 455–465.
51. Cook D., Douketis J., Meade M. et al. Venous thromboembolism and bleeding in critically ill patients with severe renal insufficiency receiving dalteparin thromboprophylaxis: prevalence, incidence and risk factors // *Crit. Care.* 2008. Vol. 12. № 2. P. R32.
52. Douketis J., Cook D., Meade M. et al. Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: an assessment of safety and pharmacodynamics: the DIRECT study // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 16. P. 1805–1812.
53. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function // *J. Thromb. Haemost.* 2009. Vol. 7. № 4. P. 552–558.
54. Rabbat C.G., Cook D., Crowther M.A. et al. Dalteparin thromboprophylaxis for critically ill medical-surgical patients with renal insufficiency // *J. Crit. Care.* 2005. Vol. 20. № 4. P. 357–363.
55. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 381S–453S.
56. Schulman S., Beyth R.J., Kearon C., Levine M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 257S–298S.
57. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 11. P. 793–800.
58. Schmid P., Fisher A.G., Wuillemin W.A. Prevalence of impaired renal function in medical inpatients // *Swiss Med. Wkly.* 2007. Vol. 137. № 35–36. P. 514–516.
59. Cook L.M., Kahn S.R., Goodwin J., Kovacs M.J. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 5. P. 937–941.
60. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 24. P. 3108–3116.
61. La Pointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P. et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndromes // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 14. P. 1539–1544.
62. Hirsh J., Bauer K.A., Donati M.B. et al. Parenteral anticoagulants: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8<sup>th</sup> edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. № 6. Suppl. P. 141S–159S.
63. Fareed J., Leong W.L., Hoppensteadt D.A. et al. Generic low-molecular-weight heparins: some practical considerations // *Semin. Thromb. Hemost.* 2004. Vol. 30. № 6. P. 703–713.

**В.М. ЕРМОЛЕНКО, Н.Н. ФИЛАТОВА**  
**Ренагель (севеламер): влияние на коронарную кальцификацию у больных с хронической болезнью почек**

1. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 20. P. 1478–1483.
2. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
3. Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 5. P. 1506–1523.