

# Тромбопрофилактика при гемодиализе

Ю.С.Милованов✉, И.А.Добросмыслов, С.Ю.Милованова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉yuriymilovanov@mail.ru

В обзоре представлен анализ результатов применения различных антикоагулянтов для профилактики тромбообразования у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на регулярном гемодиализе. Отмечен лучший профиль безопасности в отношении гиперчувствительности и риска кровотечений у препаратов низкомолекулярного гепарина по сравнению с нефракционированным гепарином. Представлены показания и описаны методики антикоагуляции крови с использованием нефракционированного и низкомолекулярного гепарина, а также цитрата натрия, возможные осложнения при их применении и способы коррекции развивающихся осложнений.

Даны рекомендации по использованию для антикоагуляции крови у больных на гемодиализе с высоким риском кровотечений и непереносимостью гепарина и тринатриевого цитрата низкомолекулярных гепариноидов и простациклина.

Статья предназначена врачам-нефрологам, специалистам по экстракорпоральным методам терапии (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация).

**Ключевые слова:** гемодиализ, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин, низкомолекулярные гепариноиды, тринатриевый цитрат, простациклин.

**Для цитирования:** Милованов Ю.С., Добросмыслов И.А., Милованова С.Ю. Тромбопрофилактика при гемодиализе. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Хирургия): 51–54. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.2.51-54

## REVIEW

### Thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis

Yu.S.Milovanov✉, I.A.Dobrosmyslov, S.Yu.Milovanova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉yuriymilovanov@mail.ru

#### Abstract

The review presents an analysis of the results of the use of different anticoagulants for the prevention of thrombosis in patients with terminal stage of chronic kidney disease on regular hemodialysis (HD). A better safety profile for hypersensitivity and risk of bleeding noted in low-molecular-weight heparin compared with unfractionated heparin. The indications and methods of blood anticoagulation using unfractionated and low-molecular heparin, as well as sodium citrate, possible complications in their use and methods of correction of possible complications are described.

The article contains recommendations on the use of low molecular weight heparinoids and prostacyclin to prevent blood clots in patients undergoing HD with a high risk of bleeding and intolerance to heparin and trisodium citrate.

The article is intended for nephrologists, specialists in extracorporeal methods of treatment (hemodialysis, haemofiltration, hemodiafiltration).

**Key words:** hemodialysis, unfractionated heparin, low-molecular heparin, low-molecular heparinoids, trisodium citrate, prostacyclin.

**For citation:** Milovanov Yu.S., Dobrosmyslov I.A., Milovanova S.Yu. Thromboprophylaxis in patients undergoing hemodialysis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.2. Surgery): 51–54. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.2.51-54

В мире число больных с хронической болезнью почек, нуждающихся в заместительной почечной терапии, составляет около 40 на 1 млн населения в год [1]. По данным регистра Общества трансплантологов, в нашей стране за последние годы производилось до 7,3 пересадок донорской почки на 1 млн населения в год [2]. Поэтому в России диализные методы и, в первую очередь, регулярный гемодиализ (ГД) остаются по-прежнему ведущими методами заместительной почечной терапии [1].

Для выполнения процедуры ГД используют артериовенозную фистулу. Считают, что она отличается самым низким уровнем осложнений [3, 4]. При невозможности формирования нативной артериовенозной фистулы применяют артериовенозные имплантаты, выполненные из синтетического или биологического материала, либо двухпросветные катетеры, при этом доля пациентов, у которых катетеры используются в качестве постоянного сосудистого доступа, растет. Центральные венозные катетеры, как туннельные, так и стандартные, устанавливаются у пациентов без постоянного доступа при потребности в срочном ГД [3].

По мнению членов рабочей группы KDIGO (2012 г.), продолжительность каждого сеанса ГД при трехразовой процедуре в неделю должна быть не менее 4 ч вне зависимости от достижения расчетной дозы диализа по показателю Kt/V [4, 5].

Контакт крови с диализной мембраной может вызывать активацию каскада свертывания и тромбоцитов. Поэтому

для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе необходимо использовать антикоагулянты/антитромботические средства.

#### Предупреждение тромбообразования крови в экстракорпоральной системе с использованием нефракционированного гепарина

У пациентов без повышенного риска кровотечения может использоваться нефракционированный гепарин в низких дозах [6–8].

Гепарин, связываясь с рецептором антитромбина III, превращает его из медленного в быстрый инактиватор факторов свертывания, таких как фактор Хагемана и в меньшей степени факторы XIIa, XIa, IXa. Кроме того, гепарин ингибирует активность тромбина, для чего необходимо его одновременное связывание с рецептором антитромбина III и тромбина. Общепринятая тактика применения нефракционированного гепарина во время процедуры ГД традиционно включает следующую последовательность действий врача [4].

- После подключения сосудистого доступа к экстракорпоральной системе в артериальную линию крови вводят 25 МЕ/кг гепарина. Во время процедуры осуществляют постоянную инфузию гепарина со скоростью 1000 МЕ/ч в артериальную линию крови с помощью инфузомата. Рекомендуется добиться продления активированного частичного тромбопластинового времени или времени свертывания крови до 150% их додиализного значения [4, 6, 8].

Схемы применения препаратов фракционированного (низкомолекулярного) гепарина [15]		
Далтепарин (Фрагмин, Pfizer MFG, Бельгия)	Низкий риск кровотечения	Начальная доза 85 анти-Ха-МЕ/кг (ГД до 5 ч) или 30–35 МЕ/кг, поддерживающая доза – 10–15 МЕ/кг в час (целевой анти-Ха 0,5≥МЕ/мл)
	Высокий риск	Начальная доза 85 анти-Ха-МЕ/кг (ГД до 5 ч) или 30–35 МЕ/кг, поддерживающая доза – 10–15 МЕ/кг в час (целевой анти-Ха 0,5≥МЕ/мл)
Эноксапарин натрия (ЗАО «Сотекс, ФармФирма», Россия)	Низкий риск	Начальная доза 100 анти-Ха-МЕ/кг, при образовании сгустков необходимо повторное введение 50–100 анти-Ха-МЕ/кг
	Высокий риск	Вводится однократно в начале процедуры 50 анти-Ха-МЕ/кг при использовании двухпросветного катетера или 75 анти-Ха-МЕ/кг при использовании однопросветного катетера
Надропарин кальция (Аспен Фарма Трейдинг Лимитед, Ирландия)	Обычный риск	При продолжительности ГД 4 ч: для пациентов с массой тела менее 50 кг доза составляет 2850 анти-Ха-МЕ, при массе тела 50–69 кг – 3800 анти-Ха-МЕ, массе тела более 70 кг – 5700 анти-Ха-МЕ
Тинзапарин (Лео Фармасьютикал Продактс, Дания)	Обычный риск	Начальная доза 4500 анти-Ха-МЕ, на следующем ГД следует уменьшить дозу на 500 анти-Ха-МЕ при отсутствии тромбообразования или увеличить на 500 анти-Ха-МЕ при видимом тромбообразовании крови в венозной ловушке
Бемипарин натрия (РОВИ Контракт Мэнюфекчеринг С.Л., Испания)	Обычный риск	Вводится однократно: для пациентов с массой тела 60 кг и менее – 2500 МЕ, массой тела более 60 кг – 3500 МЕ

• За 30–60 мин до окончания процедуры ГД инфузию гепарина прекращают. При оценке свертывания крови по активированному частичному тромбопластиновому времени риск кровотечения существенно ниже. В случае передозировки нефракционированного гепарина или активного кровотечения воздействие гепарина может быть нейтрализовано внутривенным введением протамина сульфата (1 мг протамина нейтрализует 90–115 МЕ – USP U гепарина) [4].

Лечение анемии препаратами эритропоэтина, повышающего уровень гемоглобина, требует увеличения дозы гепарина, необходимого для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре [9, 10–12]. Поэтому у больных, у которых начинают лечение ГД на фоне низкого гемоглобина, необходимо уделять особое внимание подбору доз гепарина. Пациентам, получающим препараты, которые снижают свертывание крови (ацетилсалициловая кислота), необходимо снижать дозы гепарина [4].

### Предупреждение тромбообразования крови в экстракорпоральной системе с использованием низкомолекулярного гепарина

Низкомолекулярный гепарин (НМГ), являющийся деполимеризованной фракцией гепарина, обладает способностью эффективно ингибировать фактор Ха. Поскольку размер молекул НМГ невелик в сравнении с нефракционированным гепарином, первый не способен формировать комплекс с антитромбином III, поэтому его воздействие на тромбин гораздо менее выражено в сравнении с нефракционированным гепарином. НМГ отличается от нефракционированного гепарина не только меньшим размером молекул, но и меньшим отрицательным зарядом [4, 8]. Это приводит к снижению связывания НМГ с плазменными белками и ухудшает биосовместимость. В большинстве исследований показано, что однократное болюсное введение НМГ обычно достаточно для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе [4, 6, 8] при продолжительности ГД до 4 ч. При увеличении продолжительности диализа многие исследователи рекомендуют повторное введение дополнительной дозы НМГ в виде болюса или постоянной инфузии [4, 6]. В дозировках, достаточных для предотвращения свертывания крови, НМГ может не предотвращать активацию тромбоцитов на ГД. У пациентов, получающих препараты, которые снижают свертывание

крови (например, антитромбоцитарные агенты или антагонисты витамина К), следует подбирать дозу НМГ по индивидуальной схеме [4]. Преимущество НМГ при использовании его в качестве антикоагулянта на ГД по сравнению с обычным нефракционированным гепарином:

1. Удобство болюсного введения, позволяющего добиться сравнительного с постоянной инфузией нефракционированного гепарина антикоагуляционного эффекта во время процедуры ГД. По данным сканирующей электронной микроскопии при использовании в качестве антикоагулянта НМГ связанное с активацией диализной мембраной тромбообразование выражено меньше, чем при применении для этой цели нефракционированного гепарина.
2. НМГ оказывает не только антикоагуляционное действие, но также стимулирует дополнительную активность плазмы крови, что приводит к гидролизу триглицеридов и свободных жирных кислот. После перевода больных с нефракционированного гепарина на НМГ у всех отмечено существенное снижение уровня общего холестерина, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов при повышении уровня липопротеидов высокой плотности.
3. Пациенты, лечившиеся ГД с применением в качестве антикоагулянта НМГ, нуждались в использовании компонентов крови меньше, чем те, у которых диализ проводился с применением нефракционированного гепарина.
4. Дозозависимая супрессия метаболизма эндогенных минералокортикоидов при использовании НМГ выражена меньше, чем при применении нефракционированного гепарина. Поэтому у диализных больных, у которых антикоагуляция крови во время процедуры ГД проводится НМГ, отмечается более низкий уровень калия в плазме крови, чем у пациентов, у которых для этой цели применяется нефракционированный гепарин.

Неудобством при использовании НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином у диализных больных является большая стоимость наборов для измерения анти-Ха-активности, а также то, что их антикоагуляционное действие лишь отчасти может блокировать протамин сульфат [4]. В настоящее время в России в клинической практике применяется 5 препаратов НМГ (см. таблицу).

НМГ выпускается в одноразовых шприцах, в зависимости от фирмы производителя содержащих 0,2–0,4 мл раствора для инъекций.

**Побочные эффекты введения гепарина в качестве антикоагулянта у пациентов на ГД** включают тромбоцитопению, геморрагический синдром, аллергические реакции [4].

*Индукцированная нефракционированным гепарином тромбоцитопения.* Выделяют 2 типа гепарининдуцированной тромбоцитопении (ГИТ). ГИТ 1-го типа характеризуется умеренным снижением числа тромбоцитов в первые 5 дней после начала антикоагулянтной терапии гепарином и, как правило, не имеет клинических проявлений. ГИТ 2-го типа характеризуется выраженной тромбоцитопенией и тромбозом, в том числе артериальным. Почти у 60% больных с ГИТ 2-го типа с серологически подтвержденным диагнозом (повышенный уровень серотонина, агрегация тромбоцитов) выявляют антитела к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4. Число тромбоцитов может быстро снижаться, но обычно остается менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ , поэтому тяжелое кровотечение развивается редко. По данным эпидемиологических исследований ГИТ 2-го типа наблюдается у 1–3% пациентов, получающих в качестве антикоагулянта на ГД нефракционированный гепарин [4, 6, 8].

*Лечение ГИТ 2-го типа.* Прежде всего следует отменить гепарин. Замена нефракционированного гепарина на НМГ невозможна вследствие частой перекрестной реакции с антителами, индуцированными НМГ, и формированием гепарин-зависимых антител класса иммуноглобулинов (Ig)G. В качестве антикоагулянта у пациентов с подтвержденным ГИТ 2-го типа следует использовать низкомолекулярные гепариноиды (динапароид) или прямые ингибиторы тромбина (рекомбинантный гирудин или аргатробан). Динапароид состоит из смеси дерматансульфата и низкосульфатированного гепаринсульфата. Он обладает анти-Ха-активностью, но главное действие оказывает на тромбин и тромбоциты. Основным недостатком препарата являются необходимость определения анти-Ха-концентрации для мониторинга антикоагулянтной активности, длительный период полувыведения ( $25 \pm 100$  ч) при почечной недостаточности, отсутствие эффективных нейтрализующих агентов, а также высокая стоимость динапароида. У больных с ГИТ 2-го типа также эффективен как антикоагулянт рекомбинантный гирудин – специфический ингибитор тромбина. Среди его недостатков отмечают сложность мониторинга антикоагулянтной активности, длительный период полувыведения у диализных больных. При ГИТ 2-го типа следует рассматривать возможность перевода пациента на лечение перитонеальным диализом. Описаны и другие побочные эффекты при использовании нефракционированного гепарина у пациентов на регулярном ГД [4, 13].

*Гиперчувствительность.* Описано несколько случаев реакции гиперчувствительности с генерализованным поражением кожи при введении нефракционированного гепарина для антикоагуляции крови во время процедуры ГД. При иммунологическом исследовании у этих больных определяются IgA- и IgG-антитела к гепарину или примесям в растворе, образующимся при производстве гепарина [4, 13].

*Острый некроз кожи.* Описаны случаи острого некроза кожи после введения диализным больным гепарина. Это достаточно редкое осложнение, которое также отмечено у нескольких пациентов. Протекает, как правило, без развития тромбоцитопении. Некроз кожи отличается плохим прогнозом даже после отмены гепарина. При побочных эффектах нефракционированного гепарина у пациентов на регулярном ГД необходима замена его низкомолекулярным гепарином [4, 13].

### **Предупреждение тромбообразования у диализных больных с повышенной опасностью кровотечения**

При высоком риске кровотечения (множественная травма, ранний послеоперационный период, желудочно-кишечное кровотечение) используют регионарную антикоа-

гуляцию цитратом, которая достигается дозированным (с помощью инфузомата) введением в артериальную магистраль тринатриевого цитрата, который связывает ионизированный кальций и угнетает каскад свертывания крови в диализаторе [4, 10–12]. Поступление кальция и магния из диализирующего раствора в кровотоки диализатора предупреждают, используя бескальциевый и безмагниевый диализат. Восстановление свертывающей способности крови, оттекающей из диализатора, достигается путем возмещения в ней концентрации кальция и магния, для чего раствор, содержащий кальций и магний, дозированно (с помощью второго инфузомата) вводят в венозную магистраль. Следует соблюдать осторожность при введении кальция в венозную магистраль, чтобы не спровоцировать острую гиперкальциемию, которая может привести к опасной для жизни аритмии. Регионарную гепаринизацию, при которой в артериальную магистраль вводят гепарин, а в венозную протамина сульфат, быстро нейтрализующий гепарин, не рекомендуют составители Европейских рекомендаций по оптимальной практике ГД (часть 1), поскольку после введения протамина сульфата часто развивается «синдром отдачи» вследствие более короткого периода полувыведения протамина сульфата в сравнении с гепарином [5].

При высоком риске кровотечения возможно также вместо нефракционированного гепарина введение в качестве антикоагулянта простациклина (0,4–0,5 нг/кг в минуту), при этом риск кровотечения существенно меньше. Однако следует учесть, что применение простациклина опасно у больных с гипотензией в связи с выраженным сосудорасширяющим эффектом простациклина [4].

Таким образом, современная фармацевтическая промышленность выпускает большое количество препаратов для антикоагулянтной терапии, в том числе и для больных на регулярном ГД. Среди средств антикоагуляции крови у пациентов на регулярном ГД наиболее перспективно применение препаратов НМГ, характеризующихся хорошим профилем эффективности и безопасности.

#### Литература/References

1. Бикбов Б.Т., Томлина Н.А. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2011 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2014; 16 (1): 3–12. / Bikbov B.T., Tomilina N.A. Zamestitel'naia terapiia bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2011 gg. (Otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologiia i dializ*. 2014; 16 (1): 3–12. [in Russian]
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестн. трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 3–9. / Got'e S.V., Moisyuk Ia.G., Khomiakov S.M. Donorstvo i transplantatsiia organov v Rossiiskoi Federatsii. VI soobshchenie registra Rossiiskogo transplantologicheskogo obshchestva. *Vestn. transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 16 (2): 3–9. [in Russian]
3. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access, Update 2006.
4. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА, 2011. / Nikolaev A.Yu., Milovanov Yu.S. Lechenie pochechnoi nedostatochnosti. *Rukovodstvo dlia vrachei*. 2-e izd. M.: MIA, 2011. [in Russian]
5. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients 2005.
6. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013; 3 (1).
7. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl. 7).
8. European best practice guidelines on haemodialysis (Part 2). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2).
9. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy, Update 2006.
10. Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis. *Hemodial Int* 2011; 15 (Suppl. 1): 43–8.
11. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 178–89.
12. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease *Kidney Int Supplements* 2012; 2 (4).
13. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4): 295–304.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Милованов Юрий Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: yurymilovanov@mail.ru

Добросмыслов Игорь Александрович – врач-нефролог, зав. отд-нием «Искусственная почка» Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отд. здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»