



Романова И.С.¹✉, Врублевская Л.Ч.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Лидская центральная районная больница, Лида, Беларусь

Клинико-фармакологические аспекты антикоагуляции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек на программном гемодиализе: актуальность, стратегии и регламентация

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Врублевская Л.Ч.; концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование – Романова И.С.

Подана: 28.06.2025

Принята: 12.08.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье представлены подходы к антикоагуляции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, нуждающихся в программном гемодиализе, на основании национального клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа», утвержденного постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь 2 августа 2021 г. № 93, Клинических рекомендаций Российской Федерации 2024 г. «Хроническая болезнь почек у взрослых», общей характеристики лекарственных препаратов из группы антикоагулянтов прямого действия (нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов).

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины

Romanova I.¹✉, Vrublevskaya L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Lida Central District Hospital, Lida, Belarus

Clinical and Pharmacological Aspects of Anticoagulation in Patients with End-Stage Chronic Kidney Disease on Program Hemodialysis: Relevance, Strategies and Regulation

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection of material, processing, writing of text, editing – Vrublevskaya L.; concept and design of the study, analysis of the obtained data, editing – Romanova I.

Submitted: 28.06.2025

Accepted: 12.08.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

The article presents approaches to anticoagulation in patients with end-stage chronic kidney disease requiring programmed hemodialysis based on the national clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients (adult population) with stage 5 chronic kidney disease using programmed hemodialysis", approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 2, 2021 No. 93, Clinical Guidelines of the Russian Federation 2024 "Chronic Kidney Disease in Adults", general characteristics of drugs from the group of direct-acting anticoagulants (unfractionated heparin and low molecular weight heparins).

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, unfractionated heparin, low molecular weight heparins

Глобальное бремя хронической болезни почек и роль заместительной терапии

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой одну из наиболее значимых проблем современного здравоохранения, характеризующуюся неуклонным ростом распространенности и высокой смертностью. Терминальная стадия ХБП, определяемая как необратимая потеря почечной функции со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <15 мл/мин/1,73 м², требует пожизненной заместительной почечной терапии (ЗПТ) для поддержания жизнедеятельности. Среди методов ЗПТ программный гемодиализ (ГД) остается наиболее распространенным и технологически доступным методом во всем мире, включая Республику Беларусь. Актуальность гемодиализа для этой категории пациентов невозможно переоценить – это жизне-сохраняющая терапия, компенсирующая ключевые функции утраченных почек:

- детоксикация – эффективное удаление уремических токсинов (мочевина, креатинин), избытка электролитов (калий, фосфор), средних молекул (бета-2-микроглобулин) и других соединений, накапливающихся при уремии;

- коррекция водного баланса – устранение гипергидратации и связанных с ней осложнений – артериальной гипертензии, отеков (периферических, внутренних), острой левожелудочковой недостаточности (отека легких);
- коррекция электролитных нарушений – нормализация уровней калия, натрия, кальция, фосфора;
- коррекция кислотно-щелочного равновесия – устранение метаболического ацидоза;
- стабилизация гомеостаза (позволяет контролировать уремические симптомы, улучшить качество жизни и создать условия для возможной трансплантации почки).

Выделяют следующие стадии ХБП: I (СКФ >90 мл/мин/1,73 м²), II (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м²), IIIa (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²), IIIb (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²), IV (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м²), V (СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) [1].

Последняя стадия относится к терминальной почечной недостаточности (ТПН), патологическому состоянию, характеризующемуся величиной СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² [11]. При V стадии пациенты при отсутствии противопоказаний переводятся на гемодиализ и/или им проводится трансплантация почек.

ГД остается основным методом заместительной почечной терапии у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности.

Показания для начала программного гемодиализа (основные):

- общие признаки эндотоксикоза – слабость, недомогание, тошнота, рвота, головная боль, субфебрильная температура тела, нестабильная центральная гемодинамика;
- угрожающие жизни электролитные нарушения – тяжелая гиперкалиемия ($K^+ >6,5$ ммоль/л), не поддающаяся консервативной терапии;
- рефрактерная гипергидратация – выраженные периферические и/или полостные отеки, признаки застойной сердечной недостаточности или отека легких, рефрактерные к диуретической терапии;
- нарушения азотистого метаболизма – мочевины сыворотки крови выше 30 ммоль/л, креатинин выше 0,7 ммоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину ниже 10 мл/мин (у пациентов с сахарным диабетом и детей – ниже 15 мл/мин), даже при отсутствии выраженных симптомов, с целью профилактики тяжелых осложнений;
- развитие декомпенсированного метаболического ацидоза – pH капиллярной крови менее 7,35, стандартный бикарбонат (SB) – ниже 20 ммоль/л, дефицит буферных оснований (BE) – меньше 10 ммоль/л;
- угрожающие клинические проявления в виде отека головного мозга и легких, уремическое коматозное или предкоматозное состояние [2].

Патофизиология тромбообразования в диализном контуре: взгляд на проблему

Одной из ключевых проблем, напрямую влияющих на эффективность и безопасность процедуры гемодиализа, является тромбообразование в экстракорпоральном контуре. Этот процесс является результатом сложного взаимодействия множества факторов.

Контактная активация гемостаза. Это первичный и наиболее значимый механизм. При контакте крови с синтетическими поверхностями диализного контура

(материалы мембран, трубок) происходит немедленная адсорбция белков плазмы (фибриноген, фактор XII, высокомолекулярный кининоген, прекалликреин). Активация фактора Хагемана (XII) запускает внутренний путь свертывания крови (каскад активации факторов XI, IX, VIII, X) и систему калликреин-кининов (активация компонента, воспалительная реакция). Активированный фактор XII (XIIa) также способствует активации тромбоцитов.

Активация и адгезия тромбоцитов. Чужеродные поверхности контура и возникающие при прохождении крови сдвиговые напряжения (турбулентность) приводят к активации тромбоцитов. Они изменяют форму, адгезируют к поверхности контура и мембраны, выделяют содержимое гранул (АДФ, тромбосан А2, фактор Виллебранда, фактор V, фибриноген), что усиливает их агрегацию и формирование первичной тромбоцитарной пробки. Уремия сама по себе вызывает дисфункцию тромбоцитов (чаще гипоагрегацию *in vivo*), однако в условиях экстракорпоральной циркуляции контактная активация преобладает, приводя к прокоагулянтному состоянию в контуре.

Активация плазменного каскада коагуляции. Контактная активация и высвобождаемые тромбоцитами прокоагулянты приводят к генерации тромбина (IIa) – ключевого фермента свертывания. Тромбин превращает фибриноген в фибрин, формируя стабильный тромб. У пациентов с ХБП могут наблюдаться изменения в уровне факторов свертывания (например, повышение фибриногена, фактора VIII, фактора Виллебранда), что также способствует тромбогенности.

Гемодинамические факторы. Стаз крови в областях контура с низкой скоростью потока (например, в венозной камере диализатора, местах изгибов трубок) способствует накоплению активированных факторов свертывания и тромбоцитов, облегчая формирование сгустка. Гемоконцентрация вследствие ультрафильтрации повышает концентрацию клеточных элементов и прокоагулянтных белков в контуре.

Системное воспаление. Хроническое воспаление, характерное для уремии и усугубляемое контактом крови с чужеродной поверхностью, способствует эндотелиальной дисфункции и создает прокоагулянтный фон.

Последствия тромбообразования в контуре:

- снижение эффективности диализа. Тромбы закупоривают поры мембраны и просвет капилляров диализатора, резко уменьшая активную поверхность диффузии и конвекции. Это приводит к неадекватной очистке крови (низкий Kt/V, снижение клиренса мочевины, креатинина, фосфатов) и недостаточной ультрафильтрации;
- потеря контура. Необходимость преждевременной замены диализатора и/или линий до окончания запланированной процедуры, что увеличивает стоимость лечения, трудозатраты и риск инфицирования;
- потеря крови пациента. Значительный объем крови (100–200 мл и более) остается в затромбированном контуре и не возвращается пациенту, усугубляя анемию – частую и тяжелую проблему у диализных пациентов;
- риск микроэмболий. Хотя клинически значимая тромбоэмболия легочной артерии при ГД встречается редко, микротромбы могут попадать в кровоток пациента.

Таким образом, адекватная и безопасная антикоагуляция экстракорпорального контура является абсолютно необходимым условием для проведения эффективного,

бесперывного и безопасного сеанса гемодиализа [3]. Поддержание полной проходимости экстракорпорального контура во время сеансов гемодиализа является необходимым условием для оптимального качества ГД.

Для предотвращения тромбоза в диализном контуре используются различные антикоагулянты.

Нефракционированный гепарин (НФГ) – гетерогенная смесь сульфатированных гликозаминогликанов с молекулярной массой от 3000 до 30 000 Да. НФГ остается самым распространенным антикоагулянтом при проведении сеансов заместительной почечной терапии. В соответствии с клинико-фармакологической характеристикой НФГ действие препарата развивается быстро в сравнении с низкомолекулярными гепаринами (НМГ), период полувыведения НФГ короче и зависит от вводимой дозы [4].

Антикоагулянтные свойства НФГ связаны с его способностью активировать анти-тромбин III – естественный антикоагулянт, связывающий прежде всего факторы IIa и Xa, но воздействующий и на другие факторы (IXa, XIa). В отличие от НФГ, НМГ имеют значительно большую активность в отношении фактора X. Отношение активности анти-Xa к анти-IIa является одной из характеристик различных НМГ и определяет их антитромботическое действие (меньшее воздействие на активность тромбина (IIa) позволяет рассчитывать на меньшую выраженность серьезных геморрагических осложнений).

НФГ метаболизируется печенью и в виде неактивных метаболитов выводится с мочой, тогда как НМГ зависят от почечного клиренса [4]. Следовательно, при почечной недостаточности применение НМГ может привести к более выраженному антикоагулянтному эффекту. Тем не менее метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что применение НМГ при проведении гемодиализа ассоциировалось с меньшим, чем НФГ, количеством эпизодов кровотечений [5]. Предположительно, НМГ меньше связываются с тромбоцитами и это приводит к меньшей дисфункции тромбоцитов [3]. Более того, отмечено, что применение НМГ приводит лишь к преходящему снижению ингибитора активатора плазминогена-1 и тромбомодулина, в то время как НФГ приводил к заметному истощению их запасов, что может быть причиной развития нежелательной гиперкоагуляции и риска тромбообразования [6].

Риски нежелательных эффектов, которые необходимо учитывать при применении НФГ для проведения программного гемодиализа: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, потеря костной массы, гиперкалиемия (за счет уменьшения секреции альдостерона надпочечниками), гипертриглицеридемия (активирует фермент липопротеинлипазу).

Введение НФГ контролируют по показателю увеличения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). Считается, что в начале диализа удлинение должно составлять 80% от исходной величины (25–40 секунд), в конце сеанса – 40% [3].

НМГ получают путем контролируемой деполимеризации НФГ (химической или ферментативной). Они имеют меньшую молекулярную массу (средняя 4000–5000 Да, диапазон 2000–8000 Да). Основной механизм действия – связывание с АТ III и преимущественное ингибирование фактора Xa. Способность ингибировать тромбин (IIa) значительно ниже, чем у НФГ, так как для инактивации тромбина требуется образование тройного комплекса (гепарин – АТ III – тромбин), что возможно только при длине

цепи гепарина не менее 18 сахаридных единиц (что характерно для более длинных, «высокомолекулярных» фракций НФГ).

В Республике Беларусь зарегистрированы и включены в Республиканский формуляр лекарственных средств и Перечень основных лекарственных средств следующие НМГ: эноксапарин натрия, надропарин кальция, далтепарин натрия и фондапаринукс [7, 8].

У НМГ перед НФГ имеется ряд преимуществ:

1. Более предсказуемая фармакокинетика. Благодаря меньшей молекулярной массе НМГ имеют более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), меньшую связь с белками плазмы и эндотелиальными клетками, меньшую вариабельность антикоагулянтного ответа между пациентами. Вследствие этого имеется возможность применения фиксированных весовых доз НМГ без обязательного рутинного мониторинга у большинства пациентов.
2. Удобство схемы применения: однократный болюс в начале процедуры гемодиализа против необходимости начального болюса и часто поддерживающей инфузии НФГ.
3. Меньшая потребность в мониторинге. Поскольку для НМГ основной является анти-Ха-фактор-активность, именно ее оценка могла бы служить критерием дозирования. Считается, что к концу сеанса диализа активность Ха-фактора не должна превышать 0,4 МЕ/мл. Остаточная анти-Ха-активность после проведения процедуры гемодиализа у НМГ неодинакова (далтепарин натрия – 0,2–0,26 МЕ/мл; эноксапарин натрия – 0,38–0,40 МЕ/мл; надропарин кальция – 0,5–0,6 МЕ/мл). Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение НМГ, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл [10]. Необходимо отметить, что определения анти-Ха-активности в стандартной практике не требуется. Важным моментом является состояние системы экстракорпорального кровообращения после процедуры гемодиализа и длительность кровотечения из места пункции артериовенозной фистулы.
4. Значительно меньший риск гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ): ГИТ типа II – тяжелое иммуноопосредованное осложнение. НМГ имеют гораздо меньшую способность связываться с тромбоцитарным фактором 4 (PF4) и индуцировать образование патологических антител (анти-PF4/гепарин), чем НФГ. Хотя ГИТ возможна и на фоне НМГ, риск оценивается как на порядок ниже у пациентов, проходящих гемодиализ, чем при использовании НФГ [9]. НМГ не рекомендуются для лечения пациентов с установленной ГИТ.
5. Меньшее влияние на функцию тромбоцитов. НМГ в меньшей степени ингибируют адгезию и агрегацию тромбоцитов по сравнению с НФГ, что может быть преимуществом у пациентов с уремической тромбоцитопатией.
6. Потенциально меньший риск кровотечений. При эквивалентной анти-Ха-активности НМГ обладают существенно меньшей антитромбиновой (анти-IIa) активностью. Поскольку тромбин является ключевым ферментом в формировании фибринового сгустка и активации тромбоцитов, считается, что НМГ могут иметь лучший профиль безопасности в отношении геморрагических осложнений, особенно при длительном применении.
7. Меньшее влияние на липидный обмен. НФГ активируют липопротеинлипазу эндотелия, приводя к временному повышению уровня триглицеридов в плазме после введения. НМГ обладают этим эффектом в значительно меньшей степени.

Использование антикоагулянтов в контуре при гемодиализе

Дозы приведены в соответствии с обобщенными данными общих характеристик лекарственных препаратов (ОХЛП), зарегистрированных в Республике Беларусь, доступных на сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (rceth.by), клинического протокола Республики Беларусь «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа» [2] и Клинических рекомендаций Российской Федерации (РФ) [11]. Дозы указаны для стандартных 3–4-часовых процедур ГД. Риск кровотечения оценивается врачом индивидуально перед каждой процедурой.

Нефракционированный гепарин. В соответствии с ОХЛП начальная доза гепарина составляет 1000–5000 МЕ/кг внутривенно. Затем применяются поддерживающие дозы по 1000–2000 МЕ/ч, откорректированные для поддержания времени свертывания >40 минут [4]. В ОХЛП подчеркивается необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ/АВС. Указывается на риск ГИТ, остеопороза, гиперлипидемии при длительном применении. Рекомендуется соблюдать особую осторожность при высоком риске кровотечений [4].

В клинических рекомендациях Российской Федерации (2024 г.) схемы дозирования гепарина натрия в ходе процедуры гемодиализа [11] разделены на стандартную и низкие дозы.

Стандартная доза: исходная – 50 МЕ/кг. Поддерживающая – 800–1500 МЕ/час, остановить за 30–60 минут до окончания. Целевое активированное время свертывания (АВС) – 180% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости или признаках тромбоза изменить дозу на 500 МЕ/час.

Низкая доза: исходная – 10–20 МЕ/кг. Поддерживающая – 5–10 МЕ/кг/час, остановить за 30–60 минут до окончания. Целевое АВС – 140–150% от исходного уровня. При повышенной кровоточивости исключить нагрузочную дозу. При персистирующей кровоточивости или тромбообразовании изменить дозу инфузии соответственно на 250 МЕ/час.

В клиническом протоколе, утвержденном постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь, «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа» (далее – клинический протокол) [2] дозы НФГ при проведении гемодиализа зависят от длительности процедуры и исходного значения гемоглобина пациента: при длительности гемодиализа 4 часа и уровне гемоглобина пациента менее 100 г/л болюсно вводится часть дозы гепарина (5 тыс. ЕД), остальная часть (5 тыс. ЕД) вводится дозированно в течение всего диализа при помощи гепаринового насоса (при уровне гемоглобина более 100 г/л: болюсно вводится 6 тыс. ЕД, дозированно – 6 тыс. ЕД). При длительности гемодиализа 5 часов и уровне гемоглобина пациента менее 100 г/л болюсно вводится часть дозы гепарина (6 тыс. ЕД), остальная часть (6 тыс. ЕД) вводится дозированно в течение всего диализа при помощи гепаринового насоса (при уровне гемоглобина более 100 г/л: болюсно вводится 7 тыс. ЕД, дозированно – 7 тыс. ЕД). Контроль антикоагуляции проводится на основании показателей АЧТВ или АВС. Цель: удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза от исходного (до гепарина) или контрольного значения лаборатории. Для АВС: 120–180 секунд или в 1,5–2 раза выше базового. Забор крови осуществляется: для АЧТВ – из артериальной линии контура через

5–10 мин. после болюса и затем периодически (каждые 30–60 мин.) при инфузии. Для ABC (у постели пациента) – аналогично, из артериальной линии.

Низкомолекулярные гепарины (производится однократный болюс в артериальную линию контура перед началом диализа). Рекомендуемая доза эноксапарина натрия [13] в соответствии с ОХЛП и клиническим протоколом [2] составляет 100 МЕ/кг (1 мг/кг). При высоком риске развития кровотечения дозу следует снизить до 50 МЕ/кг (0,5 мг/кг) [2, 13] при двойном сосудистом доступе или 75 МЕ/кг (0,75 мг/кг) при одинарном сосудистом доступе [13]. При гемодиализе препарат следует вводить в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. Одной дозы, как правило, достаточно для четырехчасового сеанса, однако при обнаружении фибриновых колец при более продолжительном гемодиализе можно дополнительно ввести препарат из расчета от 50 МЕ/кг до 100 МЕ/кг (от 0,5 мг/кг до 1 мг/кг) массы тела [13]. ОХЛП эноксапарина натрия прямо указывает на применение для профилактики тромбоза в экстракорпоральном контуре при ГД. Подчеркивает необходимость снижения дозы при высоком риске кровотечения и возможность мониторинга анти-Ха-активности [13]. В клинических рекомендациях представлена информация о целевых значениях антикоагулянтной активности при применении эноксапарина в контуре: при низком риске кровотечения – целевой анти-Ха $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – целевой анти-Ха 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

ОХЛП надропарина кальция указывает на применение данного препарата для профилактики тромбообразования в экстракорпоральном контуре при ГД [14], при этом доза должна быть установлена для каждого пациента индивидуально, с учетом технических условий диализа. Упоминается необходимость индивидуального подбора дозы при ХБП и риске кровотечения [14]. Препарат при повторных сеансах гемодиализа вводится в виде болюса 65 МЕ/кг в артериальную линию петли диализа в начале каждого сеанса (если процедура продолжается не более 4 часов). При проведении последующих сеансов диализа доза должна подбираться в зависимости от наблюдаемых эффектов. Для пациентов, не имеющих повышенных рисков развития кровотечения, рекомендованы начальные дозы надропарина кальция и в соответствии с ОХЛП [14] и клиническим протоколом [2], в зависимости от массы тела, достаточные для проведения 4-часового сеанса диализа: при массе пациента менее 51 кг – 0,3 мл (2850 анти-Ха МЕ); при весе 51–70 кг – 0,4 мл (3800 анти-Ха МЕ); при весе более 70 кг – 0,6 мл (5700 анти-Ха МЕ). У пациентов с повышенным риском кровотечения сеансы гемодиализа могут проводиться с использованием половинной дозы препарата. Клинические рекомендации позволяют получить информацию о целевых показателях анти-Ха-активности надропарина кальция: при низком риске кровотечения – целевой анти-Ха $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – целевой анти-Ха 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

Далтепарин натрия [12] следует вводить в часть аппарата для гемодиализа с артериальной кровью или внутривенно. Согласно ОХЛП мониторинг анти-Ха-активности рекомендуется при высоком риске кровотечения или почечной недостаточности (примечание: у всех диализных пациентов) [12]: у пациентов с высоким риском развития кровотечения начальная доза в виде болюсной инъекции составляет 5–10 МЕ/кг анти-Ха; поддерживающая доза – 4–5 МЕ/кг/час анти-Ха. Уровни анти-Ха в плазме крови должны находиться в пределах 0,2–0,4 МЕ/мл [12]. У пациентов с низким

риском развития кровотечения или без риска развития кровотечения начальная доза в виде болюсной инъекции составляет 30–40 МЕ/кг анти-Ха; поддерживающая доза – 10–15 МЕ/кг/час анти-Ха.

При кратковременном гемодиализе (≤ 4 часов) вместо описанных выше режимов дозирования можно использовать следующую схему. Далтепарин натрия можно вводить однократно путем болюсной инъекции внутривенно или в часть аппарата экстракорпоральной системы с артериальной кровью в начале процедуры. Рекомендуемая начальная доза составляет 5000 МЕ; в качестве альтернативы при наличии клинических показаний можно использовать более низкую начальную дозу. Начальная доза 5000 МЕ для режима однократного болюсного введения может быть откорректирована в зависимости от сеанса на основании результатов предыдущего сеанса гемодиализа; доза может быть увеличена или уменьшена с шагом по 500 МЕ или 1000 МЕ до получения удовлетворительного результата. В качестве альтернативы можно вводить препарат в виде внутривенной болюсной инъекции в дозе от 30 до 40 МЕ/кг общей массы тела, а затем в дозе от 10 до 15 МЕ/кг/ч в виде внутривенной инфузии.

Для промывания гемодиализных трубок требуется 2500 МЕ анти-Ха далтепарина натрия [12].

Согласно клиническому протоколу, утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь [2], доза далтепарина натрия составляет 0,2 мл (5000 МЕ). В клинических рекомендациях РФ 2024 г. указано, что при низком риске кровотечения целевой анти-Ха составляет $\geq 0,5$ МЕ/мл; при высоком риске кровотечения – 0,2–0,3; максимально – 0,4 МЕ/мл [11].

Согласно ОХЛП фондапаринукса основное показание для данного препарата – профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [15]. Использование при ГД является off-label (вне зарегистрированных показаний), но распространено в клинической практике, особенно при ГИТ или высоком риске кровотечения. Необходимо подчеркнуть, что фондапаринукс, как и другие НМГ, имеет почечный путь элиминации, высокий риск накопления и кровотечений у пациентов с ХБП (СКФ < 30 мл/мин) и необходимость крайней осторожности при его применении. Фондапаринукс противопоказан при СКФ < 20 мл/мин для профилактики ВТЭО, что делает использование при ГД (СКФ < 15 мл/мин) особенно ответственным решением с обязательной оценкой риска/пользы [15].

Согласно клиническим рекомендациям Российской Федерации 2024 г. дозирование препарата при стандартном риске кровотечений осуществляется в дозе 2,5 мг в артериальную линию контура в начале процедуры; при длительных процедурах (> 4 ч.) или у пациентов с высоким риском тромбоза контура – 5,0 мг [11]. При высоком риске кровотечений: 2,5 мг или отмена/альтернатива (цитрат, промывка) [11]. Необходимо отметить, что у фондапаринукса отсутствует специфический антидот (гемодиализ слабо удаляет фондапаринукс). Также в клинических рекомендациях Российской Федерации 2024 г. указан диапазон показателя анти-Ха-активности для ГД (однако он четко не стандартизирован): ориентируются на уровни 0,2–0,5 мг/л (или эквивалентные им Ед/мл анти-Ха-активности фондапаринукса) в плазме через 2–4 часа после введения (забор крови осуществляется из периферической вены) – стандартные тесты на анти-Ха-активность, калиброванные для НМГ, дают завышенные результаты для фондапаринукса.

Важно для всех НМГ:

- АЧТВ непригодно для адекватного мониторинга активности НМГ;
- накопление НМГ возможно у пациентов с ХБП из-за почечного пути элиминации, особенно при частых или длительных процедурах. Это требует осторожности при назначении и рассмотрения сниженных доз у пациентов с высоким риском кровотечения или при необъяснимых кровотечениях;
- рутинный мониторинг не требуется, но рекомендован в особых ситуациях (риск кровотечения/тромбоза, ожирение/кахексия, беременность, дети, неэффективность стандартной дозы).

В рамках изучения рациональной антикоагуляции при проведении сеансов программного гемодиализа проведен ретроспективный анализ 85 карт пациентов отделения программного гемодиализа многопрофильной городской организации здравоохранения, проходивших лечение в данном отделении за период 01.07.2024–01.07.2025. Средний возраст пациентов, проходивших лечение, составил 61 год. Из 85 пациентов 34 (40%) женщины, 51 мужчина (60%).

Предварительный анализ фармакотерапии показал, что из 85 пациентов 31 (36,5%) при проведении сеансов гемодиализа вводился эноксапарин натрия, 24 пациентам (28,2%) вводился надропарин кальция и эноксапарин натрия (в разные дни), 22 пациентам (25,9%) вводился эноксапарин натрия и гепарин (в разные дни), 7 пациентам (8,2 %) вводился надропарин кальция, эноксапарин натрия и гепарин (в разные дни), 1 пациенту (4,7%) при проведении сеансов гемодиализа в контур вводился нефракционированный гепарин. Осложнений проводимой антитромбоцитарной терапии в анализируемых случаях установлено не было.

Ввиду наличия сопутствующих заболеваний и показаний для назначения иных антитромбоцитарных лекарственных препаратов 7 (8%) пациентов на постоянной основе принимали клопидогрел, 4 (4,7%) пациента принимали ацетилсалициловую кислоту, 2 (2,4%) пациента принимали варфарин, 1 (1,2%) пациент принимал ривароксабан.

Необходимо отметить, что рутинный контроль за антикоагулянтным эффектом у пациентов не осуществлялся. Данный факт не позволяет лабораторно оценить эффективность антикоагулянтного эффекта НФГ и НМГ у пациентов, получающих лечение посредством процедур программного гемодиализа.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагуляция экстракорпорального контура является фундаментальным компонентом успешного проведения программного гемодиализа у пациентов с терминальной ХБП. Глубокое понимание патофизиологии тромбообразования, связанного с контактом крови с чужеродной поверхностью, активацией тромбоцитов и плазменных факторов свертывания, позволяет обоснованно подходить к выбору стратегии антикоагуляции.

Современный клинико-фармакологический арсенал предоставляет несколько эффективных опций: НФГ, НМГ, фондапаринукс. Международные рекомендации KDIGO 2024 и клинический протокол Республики Беларусь единогласно признают НМГ препаратами первого выбора для большинства пациентов благодаря предсказуемой фармакокинетике этих препаратов, удобству однократного болюсного введения и, что крайне важно, значительно меньшему риску развития

гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) по сравнению с НФГ. Тем не менее НФГ сохраняет свою роль, особенно при необходимости гибкого контроля антикоагуляции и быстрой обратимости.

Для пациентов с высоким риском кровотечения или подтвержденной ГИТ фондапаринукс является важной альтернативой, однако требует осторожности из-за отсутствия антидота и потенциального накопления у пациентов с анурией.

Дозирование антикоагулянтов требует строгой индивидуализации, основанной на массе тела пациента, длительности процедуры, и прежде всего оценке индивидуального риска кровотечения и тромбоза. Лабораторный мониторинг (АЧТВ/АВС для НФГ, анти-Ха-активность для НМГ и фондапаринукса, ионизированный кальций для цитрата) является неотъемлемой частью обеспечения безопасности процедуры, особенно в сложных клинических ситуациях. Отсутствие должного лабораторного контроля требует тщательного клинического контроля эффекта антикоагулянтных препаратов с учетом особенностей пациентов, включающих возраст, коморбидность, полифармакотерапию с применением нескольких препаратов, направленных на коагуляцию и агрегацию тромбоцитов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80:572–86. doi: 10.1038/ki.2011.223
2. Clinical protocol "Diagnostics and treatment of patients (adult population) with chronic kidney disease stage 5 using programmed hemodialysis". Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated August 2, 2021 No. 93. Available at: <https://minzdrav.gov.by/ru/>
3. Vishnevskij K., Zemchenkov A., Gerasimchuk R. Anticoagulation in hemodialysis: prospects for the use of low-molecular-weight heparins in dialysis optimization. *Clinical Nephrology*. 2013;3:38–41.
4. General characteristics of the drug. Heparin-Belmed. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/20_01_59_s.pdf
5. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for haemodialysis patients with end stage renal failure: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004.
6. 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.* 2009;15(1):84–91.
7. Republican formulary of medicines. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated May 15, 2024, No. 91.
8. List of essential medicines. Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 3, 2024 No. 96 (registered in the National Register – No. 8/41720 dated June 14, 2024).
9. Kellum J.A., et al. Guidelines for the Use of Anticoagulants in Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2012;59(4):e1–e23.
10. Stokov A., Poz YA. Anticoagulation in renal replacement therapy: classical approaches and new possibilities. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2010;XII(4):80–85.
11. Chronic kidney disease in adults. Republican Center for Healthcare Development. Version: Clinical guidelines of the Russian Federation 2024 (Russia).
12. General characteristics of the medicinal product. Fragmin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/3311_98_03_08_13_16_18_23_s.pdf
13. General characteristics of the drug. Enoxaparin-Belmed. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_04_3139_s.pdf
14. General characteristics of the drug. Fraxiparin. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/4921_01_06_10_15_15_20_i.pdf
15. General characteristics of the drug. Arixtra. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7997_06_11_15_17_20_i.pdf