



Романова И.С.¹✉, Врублевская Л.Ч.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Лидская центральная районная больница, Лида, Беларусь

Антикоагулянты в междиализный период: есть ли показания к назначению?

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: 10.09.2025

Принята: 13.10.2025

Контакты: irina.romanova@tut.by

Резюме

В статье рассмотрены клинико-фармакологические аспекты и проведен ретроспективный анализ фармакотерапии пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП С5), получающих хронический программный гемодиализ (ХПГД). Гемодиализ является жизненно важной процедурой, требующей проведения адекватной фармакотерапии, в том числе антикоагулянтной. Использование антикоагуляции экстракорпорального контура для предотвращения тромбоза, вызванного контактной активацией гемостаза и тромбоцитов, является неотъемлемой частью процедуры ХПГД. А использование антикоагулянтных препаратов в междиализный период у пациентов с высоким риском тромбоземболических осложнений предотвращает сердечно-сосудистые катастрофы.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты, непрямые антикоагулянты

Romanova I.¹, Vrublevskaya L.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Lida Central District Hospital, Lida, Belarus

Anticoagulants in the Interdialytic Period: are there any Indications for their Use?

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: 10.09.2025

Accepted: 13.10.2025

Contacts: irina.romanova@tut.by

Abstract

This article examines the clinical and pharmacological aspects and conducts a retrospective analysis of pharmacotherapy in patients with end-stage chronic kidney disease (CKD C5) receiving chronic hemodialysis (CPHD). Hemodialysis is a vital procedure that requires adequate pharmacotherapy, including anticoagulation. The use of extracorporeal circuit anticoagulation to prevent thrombosis caused by contact activation of hemostasis and platelets is an integral part of the CPHD procedure. The use of anticoagulants during the interdialytic period in patients at high risk of thromboembolic complications prevents cardiovascular events.

Keywords: chronic kidney disease, hemodialysis, unfractionated heparin, low molecular weight heparins, direct oral anticoagulants, indirect anticoagulants

Актуальность заместительной почечной терапии и проблемы антикоагуляции

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой серьезнейшую проблему современного здравоохранения, характеризующуюся высоким уровнем смертности и неуклонным ростом распространенности. Терминальная стадия ХБП (V стадия) определяется как необратимая утрата почечной функции со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 15 мл/мин/1,73 м² и требует пожизненной заместительной почечной терапии (ЗПТ). Программный гемодиализ (ГД) является наиболее распространенным и доступным методом ЗПТ, выполняющим жизненно важные функции.

Для проведения эффективного и безопасного сеанса гемодиализа абсолютно необходима адекватная и безопасная антикоагуляция экстракорпорального контура. Ключевой проблемой, влияющей на безопасность процедуры ГД, является тромбообразование в экстракорпоральном контуре.

Также необходимо отметить, что пациенты с ХБП имеют ряд сопутствующих заболеваний, в том числе повышающих риски тромбоэмболических осложнений, что приводит к использованию антикоагулянтных препаратов в междиализный период. Одним из наиболее сложных с клинической точки зрения сопутствующей патологии является фибрилляция предсердий (ФП), требующая от врача особого внимания. ФП, как в общей популяции, особенно в сочетании с коморбидными заболеваниями,

так и у пациентов с терминальной стадией ХБП, находящихся на заместительной терапии, ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом в отношении прежде всего летальных исходов. Однако вклад ФП у данной категории пациентов в развитие несмертельных тромбоэмболических осложнений, в том числе инсульта, дискутируется.

Все не так однозначно в отношении назначения антикоагулянтной терапии в междиализный период. Ряд исследователей против назначения антикоагулянтов пациентам с ФП, получающим хронический гемодиализ, аргументируя это тем, что нельзя экстраполировать положительные результаты исследований, полученных в общей популяции пациентов с мерцательной аритмией, на пациентов с терминальной стадией ХБП и получающих заместительную терапию [16]. Метаанализ 20 наблюдательных исследований (529 741 пациент с ФП, 31 321 пациент из которых находился на программном гемодиализе) показал, что применение антикоагулянтов у пациентов с ФП, находящихся на диализной терапии, не дает таких клинических преимуществ в улучшении прогноза, как у пациентов с ФП без терминальной стадии ХБП: увеличился риск развития любого инсульта на 45%, преимущественно за счет геморрагического, любого кровотечения – на 31%, без влияния на сердечно-сосудистую и общую смертность (было выявлено только снижение риска развития любых тромбоэмболических осложнений на 44%) [17]. Другая группа экспертов считает, что антикоагулянты пациентам с ФП на диализной терапии следует назначить, но с учетом строгой оценки у них риска кровотечений, т. е. требуется отбор пациентов для назначения антикоагулянта [18].

В клинической практике применяется оценка риска тромбоза у пациентов с ФП в основном с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc, на основании результатов балльной оценки определяется тактика ведения пациентов в отношении антикоагулянтной терапии. Для пациентов с постоянной формой ФП и терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в программном гемодиализе, таких шкал нет. Есть определенные попытки разработки оценочных подходов, в частности Philipp Niehues (2024) опубликовал шкалу, учитывающую всего четыре фактора: возраст старше 75 лет (1 балл), сахарный диабет (1 балл), ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака (3 балла) и желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий год (вычитаем 1 балл) [19]. При сумме 2 балла и более есть показание к назначению антикоагулянтов; при сумме баллов менее 2 антикоагулянты не показаны [19].

В общей врачебной практике для пациентов с ФП среди антикоагулянтов для приема внутрь есть выбор: варфарин – антикоагулянт непрямого действия, и антикоагулянты прямого действия (ривароксабан, дабигатран этексилат, апиксабан – указаны препараты, зарегистрированные в Республике Беларусь). Варфарин используется у пациентов вплоть до ХБП IV стадии, в то же время использование варфарина имеет ряд недостатков. При ХБП варфарин в связи с узким терапевтическим диапазоном требует постоянного мониторинга международного нормализованного отношения и корректировки дозы для поддержания его концентрации в «терапевтическом окне». Многие клиницисты настороженно относятся к варфарину в качестве индуктора кальцификации сосудов и уремической артериопатии, что может потенцировать риск кровотечений и сосудистых катастроф у диализных пациентов с ФП. Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) в разной степени выводятся через почки: дабигатран этексилат – примерно 80%, ривароксабан – 33%

и аписабан – 26%, что имеет ключевое значение при наличии ХБП. Действительно, аписабан в основном выводится с помощью непочечных механизмов, таких как цитохром P450, из кишечника и желчных путей и меньше всего экскретируется через мочеполовую систему. Данная фармакокинетика аписабана объясняет, почему среди других ПОАК именно его у пациентов с ХБП IV и V стадий можно рассматривать как альтернативу варфарину [20].

Ретроспективный анализ фармакотерапии пациентов на ХПГД

Для оценки рациональной фармакотерапии проведен ретроспективный анализ медицинских карт 199 пациентов, проходящих хронический программный гемодиализ (ХПГД), в трех многопрофильных учреждениях здравоохранения Республики Беларусь.

Все проанализированные пациенты (N=199) имели диагноз «хроническая болезнь почек V стадии (ХБП C5)». Среди них преобладали мужчины (115 человек, 58%). Средний возраст когорты составил 60,7 года (мужчины – 62,9 года, женщины – 58,4 года). Наиболее многочисленные возрастные группы: 60–69 лет (64 пациента) и 70–79 лет (47 пациентов), что суммарно составляет более половины выборки.

Наиболее частыми первичными диагнозами, приведшими к терминальной почечной недостаточности, являлись:

1. Нефритический синдром и хронический гломерулонефрит (ХГН).
2. Нефропатии, связанные с сахарным диабетом (СД) (СД 2-го типа – 24 пациента, СД 1-го типа – 6 пациентов).
3. Поликистоз почек – 20 пациентов.
4. Гипертензивная болезнь почек и нефроангиосклероз – 18 пациентов.
5. Специфические/системные заболевания (подагрическая почка – 17 пациентов, гранулематоз Вегенера – 5 пациентов, множественная миелома – 3 пациента и системная красная волчанка – 3 пациента).

Фармакотерапия в междиализный период. Практически все пациенты с ХБП C5, находящиеся на ХПГД, имеют сопутствующие заболевания, требующие антитромботической профилактики.

Наиболее часто пациентам в междиализный период назначались следующие группы лекарственных препаратов (ЛП):

- антиагреганты – 78,4% (аспирин – 71,9%; клопидогрел – 6,5%);
- ингибиторы протонной помпы (ИПП) – 63,8%;
- бета-адреноблокаторы – 56,8%;
- статины – 47,2%;
- блокаторы кальциевых каналов – 43,7%;
- агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) – 28,1%;
- сартаны – 47,2%;
- антикоагулянты – 3,0%.

Всем 199 пациентам в разные периоды лечения назначались препараты для коррекции анемии и минерально-костного обмена: эритропоэтин, препараты железа, фолиевая кислота и препараты кальция.

Анализ адекватности пероральной антикоагуляции. Одним из ключевых показаний для назначения пероральных антикоагулянтов является фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП). В проанализированной когорте 44 пациента (22%)

имели диагноз ФП/ТП с высоким риском тромбоемболических осложнений. Однако только 6 из этих пациентов получали антикоагулянтную терапию во внедиализный период (варфарин – 2 пациента, ривароксабан – 3 пациента, апиксабан – 1 пациент).

Несмотря на высокий процент пациентов, имеющих показания к пероральным антикоагулянтам (ПОАК), большинству из них (82%) назначался только антиагрегант (аспирин). Согласно современным рекомендациям, аспирин не является адекватной заменой ПОАК для профилактики инсульта при ФП.

Выбор стратегии антикоагуляции для экстракорпорального контура

Для предотвращения тромбоза в диализном контуре используются прямые антикоагулянты, среди которых наиболее распространены нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ).

НФГ остается наиболее распространенным антикоагулянтом для ЗПТ. Его антикоагулянтные свойства связаны с активацией антитромбина III, который связывает факторы IIa и Xa. НФГ метаболизируется печенью, а его период полувыведения короче по сравнению с НМГ и зависит от дозы.

Введение НФГ контролируют по показателю увеличения активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ) или активированного времени свертывания (АВС). Цель: удлинение АЧТВ в 1,5–2,5 раза от исходного или АВС 120–180 секунд (в 1,5–2 раза выше базового).

НМГ получают путем деполимеризации НФГ, они имеют меньшую молекулярную массу. Основным механизмом действия НМГ – преимущественное ингибирование фактора Xa.

Мониторинг: АЧТВ непригодно для адекватного мониторинга активности НМГ. Критерием дозирования могла бы служить оценка анти-Xa-активности; рутинный мониторинг не требуется, но рекомендован в особых случаях (риск кровотечения/тромбоза, ожирение/кахексия).

Согласно клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 августа 2021 г. № 93, дозы НФГ зависят от длительности процедуры гемодиализа и исходного уровня гемоглобина (табл. 1), дозы НМГ разнятся в зависимости от выбранного лекарственного препарата (табл. 2).

Таблица 1

Дозы нефракционированного гепарина при проведении программного гемодиализа (клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 августа 2021 г. № 93)

Table 1

Doses of unfractionated heparin during programmed hemodialysis (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)

Длительность гемодиализа	Гемоглобин менее 100 г/л		Гемоглобин более 100 г/л	
	болюсно	дозированно	болюсно	дозированно
4 часа	5 тыс. ЕД	5 тыс. ЕД	6 тыс. ЕД	6 тыс. ЕД
5 часов	6 тыс. ЕД	6 тыс. ЕД	7 тыс. ЕД	7 тыс. ЕД

Таблица 2

Дозы низкомолекулярных гепаринов при проведении программного гемодиализа (клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с хронической болезнью почек 5 стадии методом программного гемодиализа», утвержденный постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2 августа 2021 г. № 93)

Table 2

Doses of low-molecular-weight heparins during programmed hemodialysis (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)

Надропарин кальция	Дальтепарин натрия	Эноксапарин натрия
2850–5700 МЕ (0,3–0,6 мл)*	5000 МЕ (0,2 мл)	100 МЕ/кг (0,01 мл/кг)**

Примечания: * 0,3 мл при весе пациента менее 51 кг; 0,4 мл, если вес пациента 51–70 кг; 0,6 мл при весе пациента более 70 кг; при высоком риске кровотечения может быть использована половинная доза препарата; ** при высоком риске развития кровотечения доза может быть снижена вдвое.

Фондапаринукс. Использование фондапаринукса при ГД является off-label (вне зарегистрированных показаний), но практикуется, особенно при подтвержденной гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) или высоком риске кровотечения. Препарат противопоказан при СКФ <20 мл/мин для профилактики ВТЭО, что делает его применение при ГД (СКФ <15 мл/мин) крайне ответственным. Важным ограничением является отсутствие специфического антидота.

Ретроспективный анализ использования антикоагулянтов в диализном контуре

Анализ использования нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов (НМГ) при сеансах гемодиализа демонстрирует широкое и индивидуализированное применение данных препаратов.

В рамках изучения рациональной антикоагуляции был проведен ретроспективный анализ 199 карт пациентов отделения программного гемодиализа, проходивших лечение в период 2024–2025 гг.

Распределение использования антикоагулянтов в контуре (N=199):

- нефракционированный гепарин – 97 пациентов (48,74%);
- эноксапарин натрия – 33 пациента (16,58%);
- чередование НМГ (эноксапарин, надропарин, фраксипарин) – 28 пациентов (14,07%);
- чередование АК (НФГ, НМГ) – 41 пациент (20,6%).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагуляция экстракорпорального контура является фундаментальным компонентом успешного проведения программного гемодиализа у пациентов с терминальной стадией 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.

Современные международные рекомендации (KDIGO 2024) и клинический протокол Республики Беларусь единогласно признают НМГ препаратами первого выбора для большинства пациентов. Это обусловлено их предсказуемой фармакокинетикой, удобством однократного болюсного введения и, что крайне важно,

значительно меньшим риском развития ГИТ по сравнению с НФГ. НФГ сохраняет свою роль, особенно при необходимости гибкого контроля антикоагуляции и быстрой обратимости.

Ретроспективный анализ показал широкое применение НМГ (эноксапарина натрия, надропарина кальция) для антикоагуляции в контуре.

Анализ выявил потенциальную неадекватность антикоагулянтной профилактики инсульта / системной эмболии у пациентов с ФП/ТП. Несмотря на то, что 44 пациента (22%) имели ФП/ТП, большинству из них (82%) назначался только антиагрегант (аспирин) вместо перорального антикоагулянта. Такая практика, вероятно, объясняется высоким индивидуальным риском кровотечений (HAS-BLED ≥ 3) и сложностями дозирования ПОАК в популяции с ХБП C5Д.

Дозирование антикоагулянтов требует строгой индивидуализации, основанной на оценке индивидуального риска кровотечения и тромбоза, а также длительности процедуры и массы тела пациента.

Установлено, что рутинный контроль за антикоагулянтным эффектом (АЧТВ/АВС для НФГ, анти-Ха-активность для НМГ и фондапаринукса) у проанализированных пациентов не осуществлялся.

Лабораторный мониторинг является неотъемлемой частью обеспечения безопасности процедуры, особенно в сложных клинических ситуациях, и его отсутствие требует тщательного клинического контроля эффекта антикоагулянтных препаратов, учитывая коморбидность и полифармакотерапию.

■ 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). *KidneyInt.* 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. Strokov A., Poz Y. 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_ipdf
15. *General characteristics of the drug. Arixtra.* Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/7997_06_11_15_17_20_1.pdf
16. Keskar V., Sood M.M. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Con. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;11(11):2085–92.
17. Wong C.X., Odutayo A., Emdin C.A., Kinnear N.J., Sun M.T. Meta Analysis of Anticoagulation Use, Stroke, Thromboembolism, Bleeding, and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation on Dialysis. *The American Journal of Cardiology.* 2016;117(12):1934–41.
18. McCullough P.A., Ball T., Cox K.M., Assar M.D. Use of Oral Anticoagulation in the Management of Atrial Fibrillation in Patients with ESRD: Pro. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016;11(11):2079–84.
19. Philipp Niehues, Julian Wolfes, Felix K. Wegner, Christian Ellermann, Benjamin Rath, Lars Eckardt Use of direct oral anticoagulants in patients on chronic hemodialysis: Contemporary appraisal on the role for patients with atrial fibrillation. *Trends in Cardiovascular Medicine.* 2024;34:446–450.
20. Vranckx P., Valgimigli M., Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2018;7:55–61.