

© Дударь И. А., Прусский Ф. А., Гончар Ю. И., 2010

УДК 616.61-085.38-073.27

И. А. ДУДАРЬ, Ф. А. ПРУСКИЙ, Ю. И. ГОНЧАР
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БЕМИПАРИНА НАТРИЯ (ЦИБОРА) У ПАЦИЕНТОВ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОТОРЫЕ ЛЕЧАТСЯ
ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

(проспективное, контролируемое, параллельное исследование)

A. DUDAR, F. A. PRUSKY, U. I. GONCHAR

EXPERIENCE OF USING OF BEMIPARIN (ZIBOR) IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY
FAILURE, WHICH ARE TREATED BY PROGRAM HEMODIALYSIS

(prospektive, controlled, parallel study)

ГУ «Институт нефрологии АМН Украины», г. Киев

Ключевые слова: проспективное исследование, антикоагуляция, гемодиализ, цибор, эффективность, безопасность.

Резюме. Проспективное, контролируемое, параллельное 3-х месячное исследование эффективности низкомолекулярного гепарина. 60 диализных пациентов были разделены на 2 группы. В течение 3 месяцев у пациентов 1 группы во время гемодиализа использовался цибор, у пациентов 2 группы – нефракционированный гепарин. Результаты исследования показали, что применение бемипарина натрия (цибор) во время гемодиализа по эффективности и безопасности превышает применение НФГ.

Summary. Prospektive, controlled, parallel, 3-th monthly study of efficiency of low-molecular heparin – bempiparin (Zibor) during hemodialysis. 60 dialysis patients were randomized on 2 groups. Cabor was used to prevent of clotting of the extracorporeal system during every hemodialysis in the patients of 1 group and unfractionated heparinin - in the patients of 2 group. Duration of study - 3 months. The results of study showed that bempiparin (Zibor) more effective and safe, than unfractionated heparinin.

Адекватная антикоагуляция является необходимой составной проведения процедуры гемо-

диализа. Кровь больного в процессе диализа контактирует с иглами или катетером, магистралями, воздушными ловушками, концевыми частями диализатора, компаундом и мембраной. Поверхности составляющих экстракорпорального контура далеки от идеальной биосовместимости, в различной степени тромбогенны и могут вызывать активацию свертывания крови. Результатом этого является повышение продукции маркеров эндотелиального повреждения (фактор фон Виллебранда и тромбомодулина), фибриногена, тканевого фактора (тканевого тромбопластина), активности фактора VII, маркеров хронического воспаления [1]. На фоне увеличения времени эглобулинового лизиса у диализных больных повышается концентрация комплексов плазмин-антиплазмин, что говорит о понижении активности фибринолитической системы. Вместе с тем, у этих пациентов увеличена концентрация в крови маркеров гиперкоагуляции (комплексов тромбин-антитромбин III и протромбиновых фрагментов 1+2). При кон-

тактной активизации белки плазмы, такие как высокомолекулярный кининоген и прекаликренин, активируют фактор XII, что приводит к последующей активации других факторов свертывания по ступенчатому или ускоренному пути. Запущенный каскад приводит к активации всех факторов свертывания, что в конечном итоге приводит к конверсии протромбина в тромбин, который конвертирует фибриноген в фибрин, образующий при полимеризации нерастворимый тромб. Центральное место в каскаде свертывания занимает активированный X-фактор. Все вышеизложенные факторы ведут к образованию тромбов, которые могут вызвать окклюзию или нарушение функционирования экстракорпорального контура [2].

Используемые в настоящее время гипокоагуляционные средства воздействуют на различные звенья каскада свертывания. Их задачами являются: предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном круге кровообращения (иглы, диализатор, магистрали) и предотвращение тромбирования как во время процедур, так и в период между сеансами гемодиализа сосудистого доступа (артериовенозной фистулы (АВФ), центрального катетера, сосудистых протезов). Немаловажное значение в профилактике тромбообразования имеет исключение факторов, способствующих свертыванию крови в экстракорпоральном контуре, к которым

Дударь Ирина Алексеевна
тел: (044) 512 64 74

относятся: низкая скорость кровотока, частые остановки потока крови, высокий гематокрит, большой объем ультрафильтрации; рециркуляция в сосудистом доступе, инфузия компонентов крови до или во время процедуры, инфузия жировых растворов во время процедуры, наличие воздушных “ловушек” (неполное вытеснение воздуха из диализатора), попадание воздуха в контур и образование пены в ловушках [3]. Таким образом, антикоагуляция нефракционированным гепарином (НФГ), а на современном этапе развития медицины, и низкомолекулярным гепарином (НМГ), является одним из ключевых моментов, позволяющий в настоящее время проводить диализ, это стандартный метод предотвращения тромбозов в экстракорпоральном контуре [2].

НФГ-гетерогенная смесь полисахаридов со средней молекулярной массой 15000 дальтон. Механизм действия НФГ заключается в связывании с гепарин-связывающей зоной антитромбина III (АТ-III). Это приводит к конформационным изменениям одного из основных природных антикоагулянтов - АТ-III, которые превращают его из медленного в быстрый ингибитор факторов свертывания, таких как фактор Ха и, в меньшей степени, IXa, XIa, XIIa. Гепарин является непрямым ингибитором тромбина, для чего необходимо его одновременное связывание с АТ-III и тромбином. Современные диализные технологии позволяют проводить заместительную почечную терапию на протяжении десятков лет, что делает небезразличными побочные эффекты НФГ. К наиболее известным относятся индуцированные гепарином тромбоцитопении (ГИТ) I и II типа, развитие опасных кровотечений, кровоизлияний, развитие «рикошетных» тромбозов и инсультов, гиперкалиемия, остеопороз, острый некроз кожи, реакции гиперчувствительности, алопеция, транзиторное повышение печеночных трансаминаз, зуд кожных покровов, прогрессирование уремического остеопороза и полинейропатии (синдрома беспокойных ног), изменения метаболизма липидов. НМГ имеют значительно лучший профиль эффективности/безопасности, что и обосновало их возможность применения в нефрологии [4].

НМГ являются деполимеризированной фракцией гепарина и соответственно состоят из меньшего числа элементов. Молекулярный вес их составляет от 3,5 до 7 кДа. Количественные структурные изменения гепарина приводят к изменению его фармакодинамики и фармакокинетики.

НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с НФГ [2, 4, 5]:

- НМГ обладают большей активностью в ингибировании фактора Ха, фактора XIIa и калликреина, вызывая при этом незначи-

тельное подавление тромбина и факторов IX и XI, что приводит к минимальному удлинению тромбинового времени и АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и соответственно снижает риск кровотечений;

- НМГ оказывают более мощное воздействие на синтез ИПТФ (ингибитор пути тканевого фактора) эндотелиальными клетками, что потенцирует анти Ха факторную активность;
- отношение анти-Ха к анти-IIa активности разных НМГ колеблется от 2:1 до 8:1, в связи с чем, в отличие от обычного НФГ, они обладают более выраженным антитромботическим эффектом;
- НМГ не нарушают метаболизм липидов. в то время как НФГ вызывает повышение уровня атерогенных липидов, стимулирует липолитическую активность плазмы, что приводит к гидролизу триглицеридов и свободных жирных кислот. Многочисленные публикации продемонстрировали положительный эффект на липидный профиль после перевода пациентов с НФГ на НМГ;
- не повышают адгезивность тромбоцитов;
- ГИТ (гепарин-индуцированная тромбоцитопения) встречается приблизительно в 10 раз реже при использовании гепаринов с низким молекулярным весом, чем при применении НФГ;
- НМГ имеют низкую частоту остеопороза;
- НМГ обладают большей продолжительностью действия во время ГД (T_{1/2} составляет от 4 до 12 часов), что позволяет вводить препарат однократным болюсом в начале процедуры, это важный аргумент, особенно для крупных диализных центров;
- проведенное электронное микроскопическое исследование показало, что связанное с активацией диализной мембраны тромбообразование менее выражено при использовании НМГ;
- предсказуемость антикоагулянтного эффекта, исключает необходимость в лабораторном мониторинге (кроме подсчета количества тромбоцитов);
- НМГ минимально влияют на уровень антитромбина III; реже повышают К в крови диализных больных. Повышение К связано с угнетением гепарином продукции альдостерона надпочечниками, к чему особенно склонны пациенты с сахарным диабетом;
- простой расчет дозы препарата, болюсное введение значительно экономят время медицинского персонала, а использование шприцев с системой защиты иглы, полностью снимает угрозу случайного укола и инфицирования.

Прямими показаннями к применению НМГ являются пациенты с диабетической болезнью почек, пациенты с выраженной уремической артериопатией, остеопорозом, пациенты с зудом кожных покровов неизвестной этиологии, пациенты с сердечнососудистой патологией.

Европейские рекомендации по оптимальной практике ГД, разработанные Европейской почечной ассоциацией (ERA) и Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (EDTA), указывают, что применение НМГ в сравнении с НФГ предпочтительно из соображений безопасности (уровень доказанности А),

одинаковой эффективности (уровень доказанности А), простоты использования (уровень доказанности С), улучшения липидного профиля (уровень доказанности В), снижения кровопотери (уровень доказанности С) [2].

Сегодня, несмотря на общие характеристики НМГ, имеется целый ряд представителей этого класса; каждый из них отличается от других средней молекулярной массой (ММ), распределением цепей и соотношением анти Ха: анти Па активности, временем полувыведения, что обусловлено различиями методов производства (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительные характеристики НМГ

НМГ	Метод деполимеризации	Средняя ММ (дальтон)	Соотношение анти-Ха: Анти-Па	Время полувыведения (часы)	Литературная ссылка
Бемипарин	Щелочной	3600	8,0	5,2-5,4	(3,4,5)
Дальтепарин	Азотистокислотный	6000	1,9-3,2	2,3-2,8	(7)
Эноксапарин	Щелочной	4500	3,3-5,3	4,0-4,4	(7)
Надропарин	Азотистокислотный	4300	2,5-4,0	3,7	(7)

Как видно из таблицы, у бемипарина ММ меньше, а отношения анти-Ха к анти-Па больше, чем у других НМГ (более выраженный анти-тромбический эффект). К тому же, время полувыведения у бемипарина более 5 часов, что является преимуществом при проведении сеансов гемодиализа свыше 5 часов. На основании вышеизложенного, нами был применен препарат второго поколения из группы НМГ - бемипарин натрия (Zibor*, Berlin-Chemie) для проведения сеансов гемодиализа у пациентов с хронической болезнью почек V стадии [6, 7].

Кроме того, недавние исследования продемонстрировали положительный эффект бемипарина на антиоксидантный статус [8].

Цель данной работы оценить эффективность и безопасность применения цибора у пациентов на гемодиализе (ГД) в проспективном, контролируемом, параллельном исследовании.

В исследование были включены 60 пациентов, которые лечились программным гемодиализом. Критериями включения были: возраст пациентов более 18 лет, длительность лечения ГД не менее 12 месяцев, наличие адекватного сосудистого доступа (АВФ), Критериями исключения были: инсульт, инфаркт миокарда в последние 6 месяцев, беременность, отказ подписания информированного согласия. В исследование были включены наиболее тяже-

лые пациенты: с сахарным диабетом (n=10), с вторичным гиперпаратиреозом (n=18), с клиническими детерминантами хронического воспаления: нарушениями нутритивного статуса (n=8), зудом кожных покровов невыясненного генеза (n=12), полинейропатией и синдромом беспокойных ног (n=14). Первично все пациенты были разделены на 2 группы (по 30 пациентов в каждой): 1-я - пациенты, которым для антикоагуляции во время сеанса ГД назначали бемипарин натрия (цибор); 2-я - пациенты, которым для антикоагуляции назначали НФГ. Средний возраст пациентов первой группы - 42±3,2, второй - 40±2,2 года (p>0,05). Пациенты обеих групп не отличались по основным клинико-лабораторным характеристикам, гендерному составу, КТ/V, скорости кровотока в экстракорпоральном контуре, уровню ультрафильтрации. Всем пациентам проводился бикарбонатный диализ 3 раза в неделю с продолжительностью сеансов ≥ 4 часа. Использовались расходные материалы одной фирмы-производителя. Среди пациентов обеих групп бемипарин натрия (цибор) ранее не применялся. Перед началом исследования в течение 6 месяцев всем больным сеансы ГД проводились с использованием НФГ. Длительность исследования 3 месяца.

Первой группе бемипарин натрия (цибор) вводился болюсом в артериальную магистраль

в начале сеанса гемодиализа. Для больных с массой тела <60 кг доза составляла 2500 МЕ антифактора-Ха (цибор 2500), а с массой тела \geq 60 кг — 3500 МЕ антифактора-Ха (цибор 3500), соответственно рекомендациям производителя. Следует отметить, что среди наших пациентов 5 получали цибор 2500, 15-цибор 3500.

НФГ вводился болюсно в начале гемодиализа в артериальную магистраль в дозе 50 ЕД/кг с последующим инфузионным введением в дозе 800-1500 ЕД/час соответственно общепринятым рекомендациям. Проведен анализ коагулологических осложнений у больных обеих групп в течение 3 месяцев наблюдения (табл.2 ,3).

Таблица 2

Количество пациентов, у которых наблюдались осложнения, связанные с антикоагуляцией

Осложнения	Пациенты, которые получили цибор (n=30) =.30)	Пациенты, которые получили НФГ(n =30)
Спонтанное носовое кровотечение n (%)	1 (3 \pm 3)	3 (10 \pm 6)
Спонтанные экхимозы n (%)	0	2 (7 \pm 5)
Кровоизлияния в сетчатку, склеру глаза n (%)	0	2 (7 \pm 5)
Меноррагия n (%)	0	1 (3 \pm 3)
Почечное кровотечение у больных с поликистозной болезнью n (%)	0	1 (3 \pm 3)
Желудочно-кишечное кровотечение n (%)	0	2 (7 \pm 5)
Выраженная кровоточивость десен n (%)	2 (7 \pm 5)	4 (13 \pm 4)
Остановка АВ фистулы n (%)	0	1 (3 \pm 3)
Кровоточивость из места пункции фистулы более 2-х часов от прекращения диализа n (%)	0	8 (27 \pm 8)*

Примечание: * - достоверная разница между группами

Таблица 3

Частота тромбозов экстракорпорального контура во время процедуры ГД

Осложнения	ГД с использованием НМГ (n=1170)	ГД с использованием НФГ (n=1170)
Тромбирование экстракорпорального контура n (%)	3 (0,26 \pm 0,15)*	23 (1,97 \pm 0,41)*

Примечание: * - достоверная разница между группами

Отмечено достоверное снижение относительного риска (RRR) тромбозов экстракорпорального контура на 87% (с 1,97% до 0,26%).

Все пациенты первой группы хорошо переносили введение препарата, аллергических или иных побочных эффектов не зафиксировано. Кроме того, 45% пациентов первой группы отмечали субъективное улучшение переносимости процедуры ГД: уменьшилась постдиализная слабость, интрадиализный зуд, головные боли, артралгии. В то же время, пациенты второй группы не отметили существенных изменений.

ВЫВОДЫ:

- бемипарин натрия (цибор) хорошо переносится больными, которые лечатся программным гемодиализом, не вызывает побочных реакций и аллергии;
- 45% пациентов отметили улучшение переносимости ГД при использовании бемипарина натрия (цибора), которое проявлялось уменьшением интрадиализного зуда кожных покровов, головных болей, артралгий;
- применение бемипарина натрия (цибор) сопровождается уменьшением количества коагулологических осложнений процедуры ГД, ста-

тистически достовірно зменшалась частота тромбозів екстракорпорального контура – зниження відносного ризику тромбозу на 87%;

- беміпарин натрія (цибор) забезпечує адекватну антикоагуляцію на гемодіалізі в відносно низьких дозах, рекомендованих виробником (однократна болюсна ін'єкція беміпарину при масі тіла пацієнта < 60 кг - 2500 МЕ, при масі тіла ≥ 60 кг - 3500 МЕ), легко дозується і прост в застосуванні;
- нами не відзначені клінічні ознаки кумулятивного ефекту беміпарину натрія (цибор) на антикоагуляцію при 3-х місячному спостереженні у пацієнтів, які лікуються програмним ГД;
- дані проведеного проспективного, контрольованого, паралельного, 3-місячного дослідження свідчать про те, що застосування беміпарину натрія (цибор) в часі сеансів гемодіалізу перевищує за ефективністю та безпекою застосування стандартного лікування НФГ.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Malyszko J. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis / J. Malyszko, J. S. Malyszko, M. Mysliwiec // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158-165.
2. European best practice guidelines for haemodialysis / The ABPG Expert Group on Haemodialysis // *Nephrologie Dialysis Transpl.* – 2002. – Vol. 17, Suppl. 7. – P. 63-71.
3. Daugirdas John T. Handbook of dialysis / John T. Daugirdas, Peter Gerard Blake, Todd S. Ing. – Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 774 p. – ISBN 0781752531, 9780781752534.
4. Fisher K. G. Essentials of anticoagulation in hemodialysis / R. G. Fisher // *Hemodial Int.* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 178-89.
5. Davenport A. Review article : Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments / A. Davenport // *Nephrology (Carlton)*. – 2009. – Vol. 14, № 5. – P. 455-461.
6. Westmuckett A. D. Bemiparin and fluid flow modulate the expression, activity and release of tissue factor pathway inhibitor in human endothelial cells *in vitro* / A. D. Westmuckett, V. V. Kakkar, T. Hamuro // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 86. – P. 1547-1554.
7. Martinez-Gonzalez J. Bemiparin : second-generation, low-molecular-weight heparin for treatment and prophylaxis of venous thromboembolism / J. Martinez-Gonzalez, L. Vila, C. Rodriguez // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2008. – Vol. 6, № 6. – P. 793-802.
8. Asunción José García. Bemiparin improves the total antioxidant status in plasma / José García-de-la-Asunción, Paula de Toro, Verónica Planelles [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2009. – Vol. 602, Issues 2-3. – P. 380-382.

Надійшла до редакції 24.12.2009
Прийнята до друку 22.01.2010