

## АНТИКОАГУЛЯЦИЯ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ: КЛАССИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

*Строков А.Г., Поз Я.Л.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Применение антикоагулянтов является одним из ключевых моментов при заместительной почечной терапии. В данном обзоре литературы рассмотрены традиционная гепаринизация и ее осложнения, низкомолекулярные гепарины, широко применяющиеся в программном гемодиализе, безгепариновый диализ, регионарная цитратная антикоагуляция, а также современные альтернативные антикоагулянты.

*Ключевые слова:* антикоагуляция, гепарин, низкомолекулярные гепарины, гемодиализ, заместительная почечная терапия.

## CLOTTING PREVENTION IN RENAL REPLACEMENT THERAPY: CLASSICAL APPROACHES AND NEW OPPORTUNITIES

*Strokov A.G., Poz Y.L.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs

Clotting prevention is one of the key problems in renal replacement therapy. In this review traditional heparinization and its complications, low molecular weight heparins, which are wide used in programme haemodialysis, treatment without anticoagulants, regional citrate anticoagulation, as well as new alternative anticoagulants are considered.

*Key words:* anticoagulation, heparin, low molecular weight heparins, haemodialysis, renal replacement therapy.

В первой половине XX века выделение чистого гепарина явилось одним из основных факторов, предопределивших возможность внедрения в клиническую практику искусственной почки – гемодиализа. Антикоагуляция в контуре экстракорпорального кровообращения – практически неперемное условие проведения процедур почечной заместительной терапии как при хронической, так и при острой почечной недостаточности. Тромбоз экстракорпорального контура ограничивает эффективность лечения, повышает его стоимость в связи с потребностью в замене одноразовой системы, и конечно, приводит к кровопотере.

В экстракорпоральном контуре кровь пациента контактирует с множеством инородных материалов: поливинилхлоридом кровопроводящих магистралей, силиконовой резиной насосных сегментов, полиуретаном торцевой заливки капиллярных

масс-обменников (диализаторов и гемофильтров), поликарбонатом их корпуса и др. Основное значение имеет контакт с мембраной масс-обменника, поскольку в этом случае площадь контакта максимальна, а линейная скорость кровотока минимальна на всем протяжении экстракорпорального контура. На искусственных поверхностях происходит депозиция плазменных белков, а также инициирующего контактный каскад коагуляции XII фактора и элементов калликреиновой системы. Однако основным в образовании тромбов считается активация клеточных элементов крови – лейкоцитов и моноцитов, инициирующая высвобождение тканевых факторов, которые опосредованно через фактор VIIa активируют фактор X. В результате на поверхности тромбоцитов с вовлечением других факторов свертывания (V, VIII, IX, XI) происходит генерация тромбина из протромбина. Тромбин (фактор IIa), в

*Статья поступила в редакцию 24.08.10 г.*

*Контакты:* Строков Александр Григорьевич, зав. отделением гемодиализа.

*Тел. (499) 156-88-22, e-mail: medick@bk.ru*

свою очередь, вызывает конверсию фибриногена в фибрин.

Антикоагулянтные свойства гепарина связаны с его способностью активировать антитромбин – естественный антикоагулянт, связывающий прежде всего факторы IIa и Xa, но воздействующий и на другие факторы (IXa, XIa). Кроме того, под воздействием гепарина происходит высвобождение ингибиторов тканевого фактора. До сих пор гепарин остается самым распространенным антикоагулянтом при проведении сеансов заместительной почечной терапии. Действие препарата развивается быстро, а период полураспада невелик (около 1,5 ч) [5]. Дозированное введение нефракционированного гепарина возможно контролировать с использованием рутинных тестов свертывания крови, таких как АВС, АЧТВ и даже просто по времени свертывания цельной крови. При передозировке имеется возможность использования антидота (протамин-сульфата). Не в последнюю очередь популярность гепарина связана с доступностью и дешевизной его лекарственных форм.

Однако возможности использования гепарина ограничены у пациентов с опасностью развития кровотечения или при необходимости проведения лечения на фоне коагулопатии. Это особенно актуально при лечении пациентов с острым повреждением почек, нередко возникающим в раннем послеоперационном периоде, когда опасность кровотечений максимальна. Кроме того, введение гепарина может вызывать гепарин-индуцированную тромбоцитопению, гиперкалиемию, связанную с гипоальдостеронизмом, остеопороз, аллергические реакции, некрозы кожи. Такие осложнения, к счастью, довольно редки, а вот нарушения липидного обмена [30] и остеопороз в той или иной степени являются универсальными при гепаринотерапии. У пациентов, годами находящихся на программном гемодиализе, данные побочные эффекты могут существенно влиять на результаты лечения. В связи с этими обстоятельствами поиск альтернативных схем антикоагуляции остается одним из основных направлений в области почечной заместительной терапии.

### Лечение без антикоагулянтов

Идеальным вариантом было бы создание системы экстракорпорального кровообращения, не требующей применения антикоагулянтов. На сегодняшний день эта задача представляется малореальной, хотя показано, что современные мембраны, прежде всего синтетические, активируют каскад коагуляции в меньшей степени [8]. Но даже применение диализаторов и кровопроводящих магистралей, на поверхности которых фиксирован не-

фракционированный гепарин или низкомолекулярные гепарины, не позволяет сделать безгепариновый диализ рутинной процедурой [7, 13, 14]. Сама геометрия потока крови в экстракорпоральном контуре, наличие зон турбулентности и застоя, влияние деформации сдвига и контакта с воздухом приводят к активации коагуляции. Определенные технические правила проведения лечения – поддержание высокого кровотока, ограничение скорости ультрафильтрации, применение предилуционных вариантов замещения, периодическая промывка системы и другие – позволяют при постоянном контроле со стороны персонала обеспечить достаточную (3–4 ч) продолжительность лечения без введения антикоагулянтов [19].

Однако в рутинном программном гемодиализе подобные процедуры применяются в исключительных случаях при непосредственной опасности геморрагических осложнений. Ведь помимо того, что такие процедуры чрезвычайно трудоемки, при выраженном тромбозе системы может развиваться коагулопатия потребления. В случаях же применения продленных методик, прежде всего при лечении острой почечной недостаточности, потребность в антикоагуляции зачастую предопределяется самой продолжительностью процедуры. Тем не менее, по данным наблюдательных исследований, до трети продленных процедур проводятся без применения антикоагулянтов [31], что связано, очевидно, с коагулопатией, характерной для многих пациентов в отделениях интенсивной терапии [32].

Регионарная гепаринизация с инактивацией гепарина протамин-сульфатом в венозной магистральной перед возвращением крови пациенту на сегодняшний день не практикуется. Поскольку период полураспада протамин-сульфата короче, чем у гепарина, по окончании процедуры весьма вероятен «синдром отдачи», когда высвобождающийся гепарин может вызывать кровотечение.

При имеющемся риске геморрагических осложнений применяются схемы редуцированной гепаринизации (например, болюс при подключении в дозе 20–30 МЕ/кг с последующей инфузией 5–10 МЕ/кг в час под контролем АЧТВ) или альтернативные методы антикоагуляции.

### Регионарная антикоагуляция цитратом натрия

Введение цитрата перед диализатором или фильтром приводит к хелатированию ионизированного кальция и снижению его концентрации в крови. При концентрации цитрата на входе в фильтр 3–5 ммоль/л концентрация ионизированного кальция не превышает 0,35 ммоль/л. Этот параметр может использоваться для лабораторного контроля

адекватности введения цитрата в зависимости от скорости кровотока. При диализе или гемодиализе диализирующая жидкость не должна содержать ион кальция. Цитрат частично удаляется в масс-обменнике (его клиренс и коэффициент просеивания сравнимы с таковыми для мочевины) [20], частично метаболизируется в организме пациента, высвобождая связанный кальций. Потери кальция восполняются перед возвращением крови пациенту, поэтому воздействия на системную коагуляцию при правильном балансе не происходит.

Нагрузка цитратом может быть небезразличной для пациентов с дисфункцией печени или сниженной тканевой перфузией. Аккумуляция цитрата в организме приводит к гипокальциемии и нарушениям кислотно-основного равновесия [6, 26]. Лабораторный контроль концентрации цитрата в крови сложен, однако недостаточный метаболизм цитрата можно предполагать при развитии метаболического ацидоза и снижении концентрации ионизированного кальция. Наиболее специфичным признаком является высокое (свыше 2:1) соотношение концентраций общего и ионизированного кальция [3]. При избыточном введении цитрата пациенту с нормальной метаболической способностью аккумуляция цитрата сопровождается алкалозом и гипокальциемией. Таким образом, при использовании цитрата в качестве антикоагулянта нельзя забывать о его буферных свойствах.

С технической точки зрения антикоагуляция цитратом довольно сложна, ее схемы меняются в зависимости от вида и эффективности лечения, а также метаболических свойств организма пациента, и требуют строгого лабораторного контроля. Все это ограничивает ее рутинное применение. Тем не менее большинство исследований показывает снижение риска кровотечений и продление срока службы системы экстракорпорального кровообращения при использовании цитрата в сравнении с обычной гепаринизацией [2].

### Низкомолекулярные гепарины

Обычный нефракционированный гепарин – природный антикоагулянт, высвобождаемый преимущественно тучными клетками, – представляет собой линейную молекулу высокосульфатированного полисахарида с молекулярной массой до 40 кДа. Большинство лекарственных форм содержат молекулы величиной 12–15 кДа. Из-за большого количества сульфатных групп молекулы гепарина имеют сильный отрицательный заряд и в результате способны неспецифически связываться с белками, эндотелием, макрофагами и искусственными поверхностями. Такие свойства ограничивают биодоступность нефракционированного гепарина.

Низкомолекулярные гепарины производятся из нефракционированного путем химической или ферментной обработки, в результате которой величина молекул составляет 2–6 кДа. Из-за малых размеров молекул способность низкомолекулярных гепаринов связывать тромбин ограничена, их действие определяется преимущественно угнетением активации фактора Ха при связывании с антитромбином. Низкомолекулярные гепарины отличаются большей биодоступностью и предсказуемым клиренсом, преимущественно почечным. Это делает возможным их использование в рамках профилактической антикоагулянтной терапии в течение длительных периодов времени без лабораторного контроля. При снижении функции почек эти препараты могут накапливаться, увеличивая риск кровотечения. Эта аккумуляция, впрочем, по-разному выражена у различных низкомолекулярных гепаринов, что может быть связано с разной длиной молекулярной цепи препарата [15]. В частности, далтепарин характеризуется наиболее высокой молекулярной массой среди всех препаратов этой группы. Фармакокинетические исследования показывают, что это свойство сочетается с меньшим соотношением анти-Ха/анти-Па факторов, а выведение вещества в меньшей степени зависит от функции почек. В эксперименте с использованием радиоактивно меченного далтепарина было показано, что через почки выводится 69% препарата, однако это, по-видимому, касается неактивных метаболитов, так как в другом исследовании в моче здоровых добровольцев активность анти-фактора Ха составляла менее 10% от активности введенной дозы [29]. У критически тяжелых пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, получавших далтепарин в дозе 5000 МЕ один раз в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен, биоаккумуляции препарата не отмечалось, что было подтверждено контролем уровня анти-Ха-активности на 3, 10 и 17-й дни лечения [11]. Подобные же результаты были получены в группах больных с нарушением функции почек различной выраженности, которым далтепарин также назначали для профилактики венозной тромбоземболии. Исследование активности анти-фактора Ха в течение 20 дней не выявило накопления препарата даже у пациентов с клубочковой фильтрацией в диапазоне 30–10 мл/мин [29].

Результаты исследований и опыт применения низкомолекулярных гепаринов отражены в 8-м издании Рекомендаций по антитромботической и тромболитической терапии. «Состояние функции почек следует учитывать при принятии решений, касающихся использования и/или дозировки низкомолекулярного гепарина, фондапарина и других антитромботических препаратов, которые удаляются из организма через почки, особенно у пожилых, боль-

ных сахарным диабетом, и пациентов с высоким риском кровотечения (класс 1А). В зависимости от обстоятельств рекомендуется отказ от использования антикоагулянтов, биоаккумулирующихся при почечной недостаточности, применение пониженной дозы препарата, мониторинг его концентрации или антикоагуляционного эффекта (класс 1В)» [15].

Период полувыведения низкомолекулярных гепаринов в несколько раз продолжительнее в сравнении с обычным гепарином. Благодаря этому они с успехом применяются в программном гемодиализе [28]. Однократное болюсное введение необходимой дозы обеспечивает адекватную антикоагуляцию в течение 4-часовой процедуры [1]. Более продолжительные сеансы (до 6 ч) также не требуют дополнительного болюса у большинства пациентов. При использовании высокопроницаемых диализных мембран, особенно в рамках конвективных процедур, часть вводимого низкомолекулярного гепарина может удаляться через мембрану. Обычно это не создает проблем и не требует увеличения дозы, однако некоторые авторы рекомендуют в таких случаях вводить антикоагулянт в венозную магистраль [10]. Остаточная анти-Ха-активность после процедуры гемодиализа у различных низкомолекулярных гепаринов неодинакова. Так, уровень анти-Ха-активности через 4 часа после однократного болюсного введения составлял 0,2–0,26 МЕ/мл для далтепарина, 0,38–0,40 МЕ/мл для эноксапарина и 0,50–0,60 МЕ/мл для надропарина [22].

Случаи геморрагических осложнений у пациентов на гемодиализе, связанные с передозировкой низкомолекулярных гепаринов, чрезвычайно редки. Частота их существенно ниже, чем при использовании нефракционированного гепарина, и имеет тенденцию к снижению в связи с накоплением опыта применения данных препаратов и постепенного уменьшения стандартных дозировок в сравнении с рекомендуемыми производителями [4]. Как правило, определения анти-Ха-активности в стандартной практике диализа не требуется. При отработке необходимых конкретному пациенту дозировок низкомолекулярных гепаринов персонал ориентируется на состояние системы экстракорпорального кровообращения после процедуры и продолжительность кровотечения из мест пункции артериовенозной фистулы [10].

Одним из отрицательных свойств гепарина является его способность активировать липопротеинлипазу. При постоянном введении это приводит к истощению этой ферментной системы и усугублению нарушений липидного обмена, характерных для хронической почечной недостаточности. В ряде исследований было показано благотворное влияние низкомолекулярных гепаринов на липидный профиль. Так, после перевода гемодиализных па-

циентов с нефракционированного гепарина на далтепарин отмечалось снижение общего холестерина и триглицеридов с одновременным увеличением пропорции холестерина липопротеидов высокой плотности [35]. Поскольку патология сердечно-сосудистой системы остается основной причиной смерти пациентов на гемодиализе, такое положительное воздействие может оказаться немаловажным. Имеются также данные о меньшем влиянии низкомолекулярных гепаринов на развитие остеопороза в сравнении с нефракционированным гепарином [21], однако достоверных исследований на этот счет не имеется. Это касается и вопроса о влиянии низкомолекулярных гепаринов на выработку альдостерона, и соответственно, кинетику калия.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – одно из самых грозных осложнений гепаринотерапии. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения I типа связана с активацией тромбоцитов под воздействием гепарина. Обычно наблюдающееся умеренное снижение числа тромбоцитов не требует отмены препарата. II тип гепарин-индуцированной тромбоцитопении обусловлен выработкой антител к комплексам гепарина с ТФ4 (тромбоцитарным фактором 4). При этом на фоне выраженного падения числа тромбоцитов развивается гиперкоагуляция с тромботическими осложнениями. В диализной практике это может проявляться быстрым формированием «светлых» тромбов в экстракорпоральной системе после введения гепарина. В нескольких исследованиях с большим числом наблюдений, а также в одном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что при использовании низкомолекулярных гепаринов гепарин-индуцированная тромбоцитопения встречается с меньшей частотой [24]. У пациентов на программном гемодиализе отмечается более чем трехкратное снижение частоты гепарин-индуцированной тромбоцитопении при использовании низкомолекулярных гепаринов [9].

Таким образом, низкомолекулярные гепарины стали антикоагулянтами первого ряда в программном гемодиализе, что и было зафиксировано в Европейских рекомендациях по оптимальной практике гемодиализа, вышедших в 2002 г. [12]. В практике лечения острой почечной недостаточности постоянными методами данные препараты представлены более скромно: если нефракционированный гепарин применяется приблизительно в 40% случаев, а цитрат натрия – в 10%, то низкомолекулярные гепарины – в 4% [31]. Связано это с тем, что при длительном лечении, продолжающемся порой неделями, бывает трудно дозировать низкомолекулярные гепарины. Период их полувыведения на фоне полиорганной недостаточности может существенно меняться, нельзя также исключить влияние самой

процедуры. Определение анти-Ха-активности доступно далеко не во всех клиниках, кроме того, не показана корреляция уровня анти-Ха-активности с риском развития кровотечения [16]. Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение низкомолекулярных гепаринов, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл.

### Альтернативные антикоагулянты

Альтернативные антикоагулянты используются, как правило, в исключительных случаях, при невозможности применения гепаринов. Подобные ситуации ограничиваются случаями гепарин-индуцированной тромбоцитопении II типа и недостаточности антитромбина.

*Прямые ингибиторы тромбина (рекомбинантный гирудин, аргатробан, дерматан сульфат).* Применение гирудина ограничивается большим числом побочных реакций, длительным периодом полувыведения (до 360 ч) и необходимостью контроля концентрации по экариновому времени свертывания или при помощи хроматографии [33]. Аргатробан может оказаться препаратом выбора [17, 24], так как его выведение происходит в печени, а для отработки дозировки может использоваться показатель АЧТВ [23]. Имеется сообщение об успешном применении дерматана сульфата при постоянной вено-венозной гемофильтрации [34]. *Нафамостат мезилат* помимо воздействия на тромбин обладает ингибирующей способностью в отношении фактора Ха и калликреино-вой системы [25].

*Прямые ингибиторы фактора Ха (данаспорид, фондапаринукс).* Данные препараты отличаются длительным (более суток) периодом полувыведения. У диализных пациентов это может приводить к накоплению анти-Ха-активности, что требует ее регулярного определения [18, 23].

*Ингибиторы активации тромбоцитов (простагландины I и I<sub>2</sub>).* Имеются исследования относительно их эффективности при проведении постоянных методов заместительной терапии [27]. Препятствием широкому использованию простагландинов служит их высокая стоимость.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день имеется немало возможностей для того, чтобы при применении различных методов заместительной почечной терапии обеспечить баланс между адекватной антикоагуляцией и риском геморрагических осложнений с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Тем не менее разработка новых антикоагу-

лянтов и оптимальных режимов применения имеющихся препаратов требует дальнейших исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Шило В.Ю.* Низкомолекулярные гепарины в гемодиализе: многолетний опыт применения далтепарина // Клиницист. 2008. Vol. 2. P. 55–61.
2. *Bagshaw S.M., Laupland K.B., Boiteau P.J., Godinez-Luna T.* Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system // J. Crit. Care. 2005. Vol. 20. P. 155–161.
3. *Bakker A.J., Boerma E.C., Keidel H., Kingma P., van der Voort P.H.* Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium // Clin. Chem. Lab. Med. 2006. Vol. 44. P. 962–966.
4. *Bernieh B., Boobes Y., Al Hakim M.R. et al.* Long-term use of low-molecular-weight heparin in hemodialysis patients: a 7-year experience // Blood Purif. 2009. Vol. 27 (3). P. 242–245.
5. *Brunet P., Simon N., Opris A. et al.* Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session // Am. J. Kidney Dis. 2008. Vol. 51 (5). P. 789–795.
6. *Burry L.D., Tung D.D., Hallett D. et al.* Regional citrate anticoagulation for PrismaFlex continuous renal replacement therapy // Ann Pharmacother. 2009. Vol. 43 (9). P. 1419–1425.
7. *Chanard J., Lavaud S., Maheut H. et al.* The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane // Nephrol. Dial. Transplant. 2008. Vol. 23 (6). P. 2003–2009.
8. *Chanard J., Lavaud S., Randoux C., Rieu P.* New insights in dialysis membrane biocompatibility: relevance of adsorption properties and heparin binding // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 18. P. 252–257.
9. *Charif R., Davenport A.* Heparin-induced thrombocytopenia: An uncommon but serious complication of heparin use in renal replacement therapy // Hemodial. Int. 2006. Vol. 10. P. 235–240.
10. *Davenport A.* Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments // Nephrology. 2009. Vol. 14. P. 455–461.
11. *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.
12. *European Best Practice Guidelines* // Nephrol. Dial. Transplant. 2002. Vol. 17 (Suppl. 7). P. 63.
13. *Evenepoel P., Dejjagere T., Verhamme P. et al.* Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate

- rate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49 (5). P. 642–649.
14. Frank R.D., Müller U., Lanzmich R. et al. Anticoagulant-free Genius haemodialysis using low molecular weight heparin-coated circuits // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21 (4). P. 1013–1018.
  15. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition) // *Chest.* 2008. Vol. 133. S. 381–453.
  16. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. Scientific and Standardization Committee Communications: on behalf of the Control of Anticoagulation Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis // *Thromb. Haemost.* 2002. Vol. 87. P. 163–164.
  17. Hursting M.J., Murray P.T. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 109 (2). P. 80–94.
  18. Kalicki R.M., Aregger F., Alberio L. et al. Use of the pentasaccharide fondaparinux as an anticoagulant during haemodialysis // *Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 98 (6). P. 1200–1207.
  19. Kodras K., Benesch T., Neumann I., Haas M. Comparison of two dialysers (AN69ST vs. FX100) for heparin-free dialysis in patients with oral anticoagulation // *Blood Purif.* 2008. Vol. 26 (3). P. 226–230.
  20. Kozik-Jaromin J., Nier V., Heemann U. et al. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24 (7). P. 2244–2251.
  21. Lai K.N., Ho K., Cheung R.C. et al. Effect of low molecular weight heparin on bone metabolism and hyperlipidaemia in patients on maintenance haemodialysis // *Int. J. Artif. Organs.* 2001. Vol. 24. P. 447–455.
  22. Lim W., Cook D.J., Crowther M.A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 3192–3206.
  23. Lobo B.L. Use of newer anticoagulants in patients with chronic kidney disease // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. Vol. 64 (19). P. 2017–2026.
  24. Martel N., Lee J., Wells P.S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis // *Blood.* 2005. Vol. 106. P. 2710–2715.
  25. Matsuo T., Wanaka K. Management of uremic patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring hemodialysis // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2008. Vol. 14 (4). P. 459–464.
  26. Morgera S., Schneider M., Slowinski T. et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status // *Crit Care Med.* 2009. Vol. 37 (6). P. 2018–2024.
  27. Oudemans-van Straaten H.M., Wester J.P., de Pont A.C., Schetz M.R. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? // *Intensive Care Med.* 2006. Vol. 32. P. 188–202.
  28. Perry S.L., O’Shea S.I., Byrne S. et al. A multi-dose pharmacokinetic study of dalteparin in haemodialysis patients // *Thromb. Haemost.* 2006. Vol. 96 (6). P. 750–755.
  29. Schmid P., Broadmann 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.
  30. Stegmayr B., Olivecrona T., Olivecrona G. Lipoprotein lipase disturbances induced by uremia and hemodialysis // *Semin Dial.* 2009. Vol. 22 (4). P. 442–444.
  31. Uchino S., Bellomo R., Morimatsu H. et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators // *Intensive Care Med.* 2007. Vol. 33 (9). P. 1563–1570.
  32. Uchino S., Fealy N., Baldwin I., Morimatsu H., Bellomo R. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation // *ASAIO J.* 2004. Vol. 50. P. 76–80.
  33. Vanholder R., Dhondt A. Recombinant hirudin: clinical pharmacology and potential applications in nephrology // *BioDrugs.* 1999. Vol. 11 (6). P. 417–429.
  34. Vitale C., Verdecchia C., Bagnis C. et al. Effects of dermatan sulfate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy // *J. Nephrol.* 2008. Vol. 21 (2). P. 205–212.
  35. Wiemer J., Winkler K., Baumstark M. et al. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 2231–2238.