

Низкомолекулярные гепарины у больных на программном гемодиализе: опыт применения фраксипарина

В.Ю. Шило¹, Н.Н. Хасабов², А.Ю. Денисов¹

¹ Центр диализа при ГКБ № 20;

² Кафедра нефрологии и гемодиализа РМАПО, г. Москва

Low molecular weight heparins in hemodialysis: Fraxiparin experience

V.Yu. Shilo, N.N. Khasabov, A.Yu. Denisov

Ключевые слова: низкомолекулярные гепарины, программный гемодиализ, фраксипарин, фармакологические свойства.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) все шире используются в клинической практике для профилактики тромбозов в общей популяции, так как, обладая сопоставимым антитромботическим действием со стандартным (нефракционированным) гепарином (НФГ), они значительно удобнее в применении. Предсказуемый антикоагулянтный эффект НМГ позволяет использовать данные препараты без обязательного рутинного лабораторного контроля, в том числе и у амбулаторных больных.

Low molecular weight heparins (LMWH) are now widely used in clinic for thrombosis prophylaxis. Although anticoagulant properties of LMWH are similar to those of conventional heparin they are much more convenient in practical use. Reliable anticoagulant effect of LMWH enables a physician to use them without routine laboratory control in both in- and out- hemodialysis patients.

Как известно, антикоагуляция является неотъемлемой частью каждой диализной процедуры. Особенно программногемодиализа (ГД) является периодичностью, повторяемостью и одинаковой длительностью стандартной процедуры. Многие больные находятся на ГД десятки лет, многократно подвергаясь воздействию относительно высоких доз гепарина, что нередко приводит к развитию побочных эффектов, среди которых – гепарин-индуцированная тромбоцитопения, усугубление ренальной остеодистрофии, неблагоприятное воздействие на липидный обмен. НМГ существенно реже вызывают перечисленные побочные эффекты и, по мере того как все большее число больных получают лечение в амбулаторном режиме, все чаще находят применение при ГД.

Выведение НМГ в норме осуществляется почками, поэтому их зависимость от почечного клиренса представляется основным контраргументом их применения у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (тХПН), в том числе на заместительной почечной терапии, в то время как элиминация НФГ осуществляется печенью и почками. При снижении клубочковой фильтрации выведение НМГ может замедляться, что потенциально таит риск развития кровотечений. Эта точка зрения нашла отражение в некоторых общепопуляционных исследованиях по профилактике венозного тромбоза, в которых кровотечения

наблюдались чаще у больных с почечной патологией. Тем не менее во многих исследованиях у пациентов на ГД отмечено уменьшение частоты кровотечений при использовании НМГ. Показания к применению НМГ для антикоагуляции на ГД официально зарегистрированы в большинстве развитых стран.

Причины тромбофилии на гемодиализе

В настоящее время программный ГД является основным методом заместительной почечной терапии у больных тХПН. В ходе ГД кровь больного неизбежно контактирует с тромбогенными поверхностями – иглами, магистралями, мембраной диализатора, что при отсутствии антикоагуляции ведет к формированию тромбов. Любая из этих поверхностей может индуцировать тромбоз экстракорпорального контура, следовательно, профилактика тромбоза в экстракорпоральном контуре является неотъемлемой частью диализной процедуры. Специфическими факторами, способствующими тромбозу системы, являются замедленный кровоток, высокий уровень гематокрита, большой объем ультрафильтрации в ходе процедуры [5]. Даже незначительное образование фибрина внутри диализатора ухудшает клиренсные характеристики диализатора и, следовательно, препятствует удалению уремических токсинов, а дальнейшее формирование тромбов может сделать невозможным

*Адрес для переписки: 129327, г. Москва, ул. Ленская, д.15-4. Центр диализа
Телефон: 471-06-29*

продолжение ГД-процедуры вследствие тромбоза всего экстракорпорального контура. Повторные тромбозы экстракорпоральной системы ведут к существенным потерям крови и анемизации больных. Поэтому адекватная антикоагуляция (точнее, управляемая гипокоагуляция) является важной составляющей любой диализной процедуры.

Применение гепарина в рутинной гемодиализной практике

Долгое время антикоагуляция гепарином являлась «золотым стандартом» при программном ГД. К достоинствам гепарина как антикоагулянта можно отнести быстроту и непродолжительность действия, возможность нейтрализации (протамина-сульфатом), более чем 40-летний опыт его клинического использования при ГД.

В настоящее время антикоагуляция гепарином проводится, как правило, с использованием малых доз. Начальная (загрузочная) доза, вводимая болюсно, составляет примерно 50 МЕ/кг, затем вводится от 800 до 1500 МЕ/ч в виде постоянной инфузии.

Наряду с положительными сторонами действия гепарина он обладает и нежелательными побочными эффектами, среди которых повышенная кровоточивость, возможность развития «рикошетных» тромбозов и инсультов, кожный зуд, аллергические реакции, тромбоцитопения, вызываемая примерно в 3% случаев образованием антител к комплексу «гепарин – антигепариновый фактор тромбоцитов», усугубление гиперкалиемии [20, 21]. Среди отдаленных осложнений применения гепарина на ГД рассматривают нарушения липидного обмена и усугубление ренальной остеодистрофии [22, 26]. Биодоступность стандартного гепарина составляет лишь 30% по сравнению с НМГ при периоде полудействия 1,5 часа. Следует отметить также, что чувствительность к гепарину переменна у каждого пациента и может изменяться при длительном его использовании, что неизбежно у пациентов, находящихся на программном ГД. Недостатком НФГ является также необходимость постоянного лабораторного контроля. Обычно эффект гепарина оценивают по времени свертывания цельной крови по Ли–Уайту и показателю АЧТВ (активированному частичному тромбопластиновому времени). С учетом риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [8, 15] необходим регулярный контроль уровня тромбоцитов в крови [18, 19].

Альтернативные методы антикоагуляции

Вышеперечисленные недостатки гепарина как антикоагулянта заставляют исследователей искать альтернативные методы и лекарственные средства для антикоагуляции на ГД. В разные годы для этого предлагалось применять регионарную антикоагуляцию гепарином с его последующей инактивацией протамин-сульфатом, системную и регионарную цитратную антикоагуляцию, методики диализа без гепарина, в том числе с использованием предварительно обработанных гепарином трубок и диализаторов, гирудина, простаглицина [5, 24, 25]. Однако все они также не лишены серьезных недостатков и имеют ограниченные показания к применению в

клинической практике. Наиболее распространенной альтернативой стандартному гепарину являются НМГ [7].

Низкомолекулярные гепарины

Теоретической предпосылкой для использования НМГ является их избирательная активность в отношении Ха-фактора, занимающего центральное место в каскаде свертывания крови по внешнему, ступенчатому или ускоренному пути при контакте крови с экстракорпоральной системой на ГД. Поскольку размеры молекул невелики в сравнении с нефракционированным гепарином, НМГ неспособны формировать комплекс с АТ-III. Поэтому их воздействие на тромбин гораздо менее выражено в сравнении с НФГ. Например, для фраксипарина характерно соотношение активностей анти-Па/анти-Ха, равное 1:4 и более. НМГ отличаются не только меньшим размером молекул, но и меньшим отрицательным зарядом. Это приводит к снижению неспецифического связывания с плазменными белками и улучшает биосовместимость.

Оценку антикоагулянтного эффекта НМГ следует проводить по анти-Ха-активности, тем не менее данный метод нельзя применять у постели больного, он требует больших затрат времени и весьма дорогостоящ [12, 13]. Часть антикоагуляционной активности НМГ реализуется через высвобождение ингибитора внешнего пути свертывания (TFPI), однако методы его определения пока еще только разрабатываются. К косвенным маркерам эффективности НМГ можно отнести показатели коагулограммы, отражающие внутрисосудистое свертывание крови, такие, как тромбин-антитромбиновый комплекс, фрагменты протромбина, D-димер, продукты деградации фибрина. С учетом механизма действия НМГ становится понятным, что его эффект нельзя оценивать по времени свертывания крови, АЧТВ и другим показателям, отражающим эффективность НФГ [13].

Первым низкомолекулярным гепарином был надропарин, выпускаемый под торговым названием «Фраксипарин» с 1985 г. В последующие годы были созданы далтепарин (фрагмин), энксапарин (клексан) и другие НМГ. Впервые НМГ применяли для предупреждения венозных тромбозов при тромбозах легочной артерии и у больных, имеющих высокий риск развития тромбозов (в том числе после операций) [9, 10]. Применение фраксипарина значительно уменьшило риск развития тромбозов у оперированных больных. В настоящее время НМГ стали использовать для профилактики тромбозов сосудистого доступа у больных на ГД.

Фармакологическая характеристика надропарина (фраксипарина)

В состав молекулы надропарина входят только короткие полисахаридные цепочки – моносахаридные пентады с молекулярной массой от 3 до 4 кДа. При сохранении антитромбиновой активности значительно возрастает ингибирующее воздействие на факторы X и Ха. Фраксипарин в меньшей степени, чем гепарин, связывается с эндотелием и плазменными белками, его биодоступность достигает 90–99%, период полудействия превышает 4 часа, эффект сохраняется до 12–24 часов. Фраксипарин, помимо блокады активации фактора Ха, улучшает реологические свойства крови, активизирует

фибринолиз и, как уже было отмечено, стимулирует выработку эндотелием ингибитора внешнего пути свертывания крови. Как и все НМГ, фраксипарин дозируется в единицах ингибирования Ха Института Шой, Франция (анти-ХаICU) либо, что более распространено в последние годы, в международных единицах ингибирования Ха (анти-Ха-МЕ) в отличие от антитромбиновых единиц дозирования обычного гепарина [1]. Формой выпуска фраксипарина являются удобные фабрично заполненные шприцы по 0,3 и 0,6 мл, содержащие соответственно 7500 и 15 000 анти-ХаICU, что эквивалентно 2850 или 5700 анти-Ха-МЕ. Однократное внутривенное введение фраксипарина вызывает незначительное увеличение АЧТВ и тромбинового времени на 2-часовой срок, в то время как анти-Ха-активность сохраняется на протяжении 12 часов. Введение возрастающих доз НМГ вызывает увеличение анти-Ха-активности. Повторное введение высоких доз фраксипарина приводит к аккумуляции анти-Ха-эффекта, в то время как АЧТВ возвращается к нормальному значению. Передозировка фраксипарина грозит риском развития кровотечений. Для диагностики и профилактики геморагий необходим подсчет количества тромбоцитов в крови и определение других показателей коагулограммы.

Низкомолекулярные гепарины при гемодиализе

В последние годы в качестве антикоагулянта при ГД все чаще применяют НМГ, получаемые путем фракционирования, деполимеризации и тонкой очистки обычного гепарина. Накоплено множество доказательств, полученных в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, указывающих на то, что при, по меньшей мере, равной эффективности в сравнении с НФГ НМГ обладают более безопасным профилем. В Европейских Рекомендациях по оптимальной практике диализа (EBPG), разработанных ERA/EDTA* и опубликованных в 2002 г., отмечено, что «применение НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином предпочтительно из соображений безопасности (уровень доказанности: А), одинаковой эффективности (уровень доказанности: А) и простоты использования (уровень доказанности: С). Другие преимущества использования НМГ – улучшение липидного профиля (уровень доказанности: В) и меньшие потери крови (уровень доказанности: С)» [2].

Имеется несколько причин, позволяющих рекомендовать НМГ в качестве антикоагулянтов для рутинного использования при ГД. Во-первых, это удобство болюсного введения, с помощью которого можно добиться сравнимого с постоянной инфузией НФГ антикоагуляционного эффекта [6, 14, 23]. Кроме того, недавно показано, что связанное с активацией диализной мембраны тромбообразование менее выражено при использовании НМГ в сравнении с НФГ [2].

Во-вторых, во многих статьях сообщается о благоприятном воздействии НМГ на липидный профиль, в то время как НФГ приводит к повышению уровня атерогенных липидов. Большинство публикаций свидетельствует в

пользу положительного воздействия НМГ на липидный профиль. Учитывая высокую распространенность сердечно-сосудистых осложнений у диализных больных, любое терапевтическое воздействие, способное снижать факторы риска, как, например, использование НМГ вместо НФГ, можно считать оправданным.

В-третьих, в нескольких исследованиях показано, что пациенты, лечившиеся с применением НМГ, меньше нуждались в переливаниях крови. Кроме того, из опыта лечения больных с тромбозами известно, что НМГ, по меньшей мере, столь же эффективны, как НФГ, и позволяют снизить риск кровотечения. При лечении НМГ отмечается более низкий уровень калия в плазме у диализных пациентов [11]. При подтверждении этого факта в других исследованиях он станет дополнительным аргументом в пользу применения НМГ на ГД.

В нашей стране при ГД наибольший опыт накоплен по применению препарата НМГ надропарина (фраксипарин, Глаксо-Смит-Кляйн) [3, 4].

Фраксипарин при гемодиализе

Фармакологические свойства фраксипарина позволили начать его применение при проведении программного ГД больным с тХПН. Первые работы о преимуществах фраксипарина у больных на ГД относятся к концу 80-х годов [23]. С тех пор накоплен большой опыт его использования при ГД, в том числе и в нашей стране.

Для проведения стандартной процедуры диализа большинству больных обычно вводят 0,6 мл фраксипарина в артериальную магистраль в начале ГД до гемодиализатора. При этом добавлять фраксипарин в физиологический раствор для отмывки и рециркуляции экстракорпоральной системы перед процедурой обычно не требуется. В редких случаях дозу следует корректировать с учетом индивидуальной чувствительности к препарату, массы тела, гематокрита, риска кровотечения и других факторов. G. Steinbach и соавт. рекомендуют следующие дозы фраксипарина в зависимости от массы тела:

- при массе тела до 50 кг – 0,3 мл (7500 анти-ХаICU, или 2850 анти-Ха-МЕ);
- при массе тела 50–80 кг – 0,6 мл (15 000 анти-ХаICU, или 5700 анти-Ха-МЕ);
- при массе тела более 80 кг – более 0,6 мл (более 15 000 анти-ХаICU).

По нашему собственному опыту эффект фраксипарина существенно не зависит от массы тела больных в диапазоне 40–90 кг. На антикоагуляционный эффект оказывает большее влияние индивидуальная чувствительность к препарату, скорость кровотока, темпы ультрафильтрации, биосовместимость материала мембраны диализатора, адекватность сосудистого доступа, состояние коагуляционного гемостаза и другие факторы [3, 17]. Так, в зависимости от показателя гематокрита, некоторые авторы перед сеансом диализа вводили либо 80 анти-Ха-МЕ/кг при гематокрите <30%, либо 100 анти-Ха-МЕ/кг при его значении >30%.

О недостаточной дозе препарата можно судить по наличию сгустков фибрина в различных участках экстракорпорального контура, прежде всего диализа-

* ERA – Европейская Почечная Ассоциация; EDTA – Европейская ассоциация диализа и трансплантации.

тора. Значительное удлинение времени кровотечения из мест пункции фистулы является косвенным признаком передозировки препарата. Показано, что при применении фраксипарина частота геморрагических осложнений ГД (в том числе время компрессии, требующееся для остановки кровотечения) на 70% ниже, чем при использовании гепарина.

Однократная болюсная доза фраксипарина позволяет проводить ГД в течение, по крайней мере, 4 часов. По данным А.П. Ильина, у пациентов со сниженной функцией почек, находящихся на программном ГД, при внутривенном введении фраксипарина 100 анти-Ха-МЕ/кг 4-часовой ГД протекал без геморрагических осложнений и метаболических нарушений после однократной дозы фраксипарина [3]. В некоторых исследованиях фраксипарин вводили в средней дозе 64 анти-Ха-МЕ/кг при длительности диализа до 4 часов. Другие авторы использовали сходную дозировку в 70 анти-Ха-МЕ/кг, что близко к рекомендуемой нами дозе в 0,6 мл, или 5700 анти-Ха-МЕ/кг. Наш опыт, основанный на проведении более 1000 сеансов диализа с применением фраксипарина, демонстрирует, что подавляющему большинству больных для проведения сеанса ГД либо гемодиализа продолжительностью до 5 часов достаточно однократной дозы 0,6 мл. При удлинении времени процедуры рекомендуют вводить дополнительную дозу фраксипарина, составляющую менее половины исходной загрузочной дозы. При медленных продолженных конвекционных процедурах препарат вводится повторными болюсами каждые 2–4 часа.

Повторим, что основным аргументом противников НМГ на диализе является тот факт, что элиминация фраксипарина и других НМГ осуществляется почками и при ХПН по мере снижения скорости клубочковой фильтрации выведение препарата замедляется, что теоретически может вести к риску развития кровотечений. Однако на практике значительного удлинения периода полувыведения фраксипарина у больных на ГД не наблюдается, что, вероятно, объясняется частичной компенсацией утраты почечного клиренса фраксипарина его адсорбцией на мембране диализатора и других частях экстракорпорального контура. Так, у больных с тХПН на ГД при внутривенном введении фраксипарина анти-Ха-активность сохраняется всего лишь в 1,6 раза дольше, чем у здоровых лиц. Эффективность и безопасность однократной инъекции фраксипарина в начале процедуры ГД подтверждена в ряде исследований [23]. В исследовании было показано, что фраксипарин обладает безопасным и эффективным антикоагулянтным действием: на фоне его болюсного введения в ходе 2125 процедур ГД полной коагуляции не наблюдалось ни в одном случае, частичная коагуляция имела место только у 7% больных, частота кровотечений не повышалась [4]. Тем не менее вопрос о целесообразности применения фраксипарина у больных с повышенным риском кровотечения остается дискуссионным. При высоком риске кровотечения применять фраксипарин, как и НФГ, не рекомендуется, следует применять альтернативные методы антикоагуляции. Методом выбора в данном случае является методика безгепаринового диализа с промыванием экстракорпоральной системы болюсами по 100–200 мл физиологического раствора каждые 30 минут.

Фраксипарин меньше, чем гепарин, влияет на показатели гемостаза, в частности в очень незначительной степени удлиняет АЧТВ и не так сильно действует на количество и функцию тромбоцитов. Поскольку фраксипарин менее выражено влияет на функцию тромбоцитов, кровопотеря, возникающая при его применении, значительно меньше, что достоверно снижает потребность в переливании крови и риск парентерального заражения вирусными инфекциями. НМГ приводят к меньшим потерям кальция, чем обычный гепарин. Еще одним преимуществом фраксипарина по сравнению с НФГ является меньший риск ренальной остео дистрофии при ГД. Все НМГ, и фраксипарин в частности, оказывают положительный эффект на обмен липидов (снижают уровни холестерина и триглицеридов) за счет меньшей активации липолитической активности плазмы. Показано, что при применении НМГ при ГД у больных с сахарным диабетом (СД) и гиперлипидемией через 4 месяца уровень триглицеридов снижается на 34%, а уровень липопротеидов очень низкой плотности – на 26%. Мучительный кожный зуд, наблюдаемый в ходе диализной процедуры, нередко уменьшается при переводе больных со стандартного на низкомолекулярный гепарин, что ведет к улучшению качества жизни больных.

В работе А.С. Севериной и соавт. отмечены дополнительные благоприятные эффекты применения фраксипарина при ГД у больных, страдающих сахарным диабетом, в частности при диабетической стопе и ретинопатии [4].

В последнее время фраксипарин все чаще используется для профилактики тромбозов сосудистого доступа, особенно у больных с проблемным доступом, пожилых пациентов, больных с сосудистыми протезами из политетрафторэтилена.

Побочные эффекты фраксипарина редки и представлены у диализных больных тромбоцитопенией и геморрагическими кожными проявлениями. К недостаткам фраксипарина и других НМГ относится отсутствие простых и удобных методов лабораторного контроля, невозможность инактивации протамина-сульфатом и высокая цена.

Следует учитывать следующие противопоказания к применению фраксипарина при ГД:

- высокий риск кровотечения либо состоявшееся кровотечение;
- повышенная чувствительность к гепарину и НМГ;
- бактериальный эндокардит;
- геморрагический инсульт.

С большой осторожностью фраксипарин следует применять при сопутствующем или предшествовавшем назначении салицилатов, нестероидных противовоспалительных средств, оральных антикоагулянтов, кортикостероидов [3].

Как уже было отмечено, побочные эффекты фраксипарина крайне редки и, как правило, не требуют полной отмены препарата.

Заключение

Адекватная антикоагуляция является важной составной частью любой ГД-процедуры. Недостаточная антикоагуляция при ГД провоцирует тромбоз экстракорпорального контура, а чрезмерная – может привести

к развитию кровотечения. Тем не менее, если ранжировать суммарный риск кровотечения и риск тромбозов, у больных на ГД риск кровотечения перевешивает риски тромбозов, включая тромбозы экстракорпорального контура, сосудистого доступа, венозного тромбоемболизма и атеротромбоза. Исключениями, пожалуй, являются больные с имплантированными клапанами сердца, кава-фильтром и протезами магистральных сосудов. В этой связи представляют большой интерес результаты подробного метаанализа 17 контролируемых исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность НФГ и НМГ у больных на ГД. Авторами цитируемой работы убедительно продемонстрировано, что риск кровотечений при применении НМГ, по крайней мере, не выше, чем при использовании стандартного гепарина [16]. При равном риске развития кровотечений фраксипарин имеет такие преимущества, как удобство однократной болюсной инфузии, отсутствие необходимости в лабораторном контроле, существенно меньшее число побочных эффектов при длительном применении. С учетом того, что из-за острой нехватки диализных мест многие отделения и центры вынужденно переходят на 3- и даже 4-сменный режим работы, применение НМГ дает существенную экономию трудозатрат медицинского персонала.

Выводы

1. Фраксипарин является препаратом выбора для антикоагуляции на ГД, так как при равной эффективности со стандартным гепарином обладает преимуществом однократного болюсного введения и лучшим профилем безопасности при длительном использовании.
2. Применение фраксипарина снижает потребность в переливании крови и частоту тромбозов сосудистого доступа.
3. Фраксипарин хорошо переносится, не требует постоянного лабораторного контроля и обладает минимумом побочных эффектов.
4. Замена гепарина на НМГ (фраксипарин) у больных на ГД приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению качества жизни пациентов.

Литература

1. Бокарев И.Н. Достижения и эволюция гепаринотерапии. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов 2003; 3: 4–14.
2. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1). Пер. с англ. А.Г. Строкова. Ред. перевода И. В. Островская, Б.Т. Бикбов. Нефрология и диализ 2005; приложение: 65–74.
3. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью: Пособие для врачей. 2-е изд. Казань, 2001: 30.
4. Северина А.С., Лепетухин А.Е., Шестакова М.В. Применение фраксипарина при гемодиализе. Фарматека 2005; 4/5: 1–4.
5. Хертель Д., Кит Д., Каруана Р. Антикоагуляция. В кн.: Руководство по диализу. Ред. Дж. Даугирдас, П. Блейк, Т. Инг. 3-е изд., 2001. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова, В.Ю. Шило. Тверь: Триада, 2003: 208–224.
6. Шило В.Ю., Денисов А.Ю. Эффективность антикоагуляции однократной болюсной дозой далтепарина у больных на программном гемодиализе. Сб. трудов I объединенного конгресса «Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии». М., 2002: 65.
7. Vambauer R., Rucker S., Weber U., Kobler M. Comparison of low molecular weight heparin and standard heparin in hemodialysis. ASAIO

Trans 1990; 36: M646–M649 (B).

8. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. Clin Appl Thromb Haemost 1999; 5 (Suppl. 1): S7–S15 (B).

9. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R, et al. Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. Thromb Haemost 1999; 82 (Suppl. 1): 139–147 (B).

10. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. Arch Intern Med 2000; 160: 181–188 (A).

11. Hottelart C, Achard JM, Moriniere P, et al. Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. Artif Organs 1998; 22: 614–617 (A).

12. Frank RD, Brandenburg VM, Lanzmich R, Floege J. Factor Xa-activated whole blood clotting time (Xa-ACT) for bedside monitoring of dalteparin anticoagulation during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (6): 1552–1558.

13. Greiber S, Weber U, Galle J, Bramer P, Schollmeyer P. Activated clotting time is not a sensitive parameter to monitor anticoagulation with low molecular weight heparin in hemodialysis. Nephron 1997; 76: 15–19 (B).

14. Lai KN, Ho K, Li M, Szeto CC. Use of single dose low-molecular-weight heparin in long hemodialysis. Int J Artif Organs 1998; 21: 196–200 (B).

15. Laster J, Elfrink R, Silver D. Reexposure to heparin of patients with heparin-associated antibodies. Vase Surg 1989; 9: 677–681 (B).

16. Lim W, Cook DJ, Crouther MA. 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; 15 (12): 3192–3206.

17. Moia M, Graziani G, Tenconi PM, Martinelli I, Ponticelli C. Rationale for the use of a low molecular weight heparin during hemodialysis with polysulphone membrane in uremic patients. Annal Ital Med Interna 1997; 12: 67–71.

18. Neubaum TJ, Goetschel P, Schmutz M, Leumann E. Heparin-induced thrombocytopenia type II on hemodialysis: switch to danaparoid. Pediatr Nephrol 2000; 14 (8–9): 713–716.

19. Nowak G, Bucha E, Brauns I, Czerwinski R. Anticoagulation with r-hirudin in regular haemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II). The first long-term application of r-hirudin in a haemodialysis patient. Wien Klin Wochenschr 1997; 109: 354–358 (B).

20. Orlando MP, Dillon ME, O'Dell MW. Heparin-induced hyperkalemia confirmed by drug challenge. Am J Phys Med Rehabil 2000; 79: 93–96 (B).

21. Quintanilla AP, Wefter MI. Hyperkalemia in the patient on chronic dialysis. Int J Artif Organs 1987; 10: 17–19 (B).

21a. Maddux F.W. Heparin-induced hyperkalemia. N C Med J 1987; 48: 75–76 (B).

22. Schmitt Y, Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1993; 8 (5): 438–442.

23. Steinbach G, Bosc C, Caraman PL, Azoulay E, Ohry L, D'Azemar P, Chopin J. Use in hemodialysis and hemofiltration of CY 216 (Fraciparine) administered via intravenous bolus in patients with acute and chronic renal insufficiency with and without hemorrhagic risk. Nephrologie 1990; 11 (1): 17–21.

24. Vanbolder RC, Camez AA, Veys NM, et al. Recombinant hirudin: a specific thrombin inhibiting anticoagulant for hemodialysis. Kidney Int 1994; 45: 1754–1759 (A).

25. van Wijck V, Badenhorst PN, Luus HG, Kotze HE. A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. Kidney Int 1995; 48: 1338–1343 (B).

26. Wiemer J, Winkler K, Baumstark M, Marz W, Scherberich JE. Influence of low molecular weight heparin compared to conventional heparin for anticoagulation during haemodialysis on low density lipoprotein subclasses. Nephrol Dial Transplant 2002; 17 (12): 2231–2238.