

Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха в профилактике тромбозов при поражении почек у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Середавкина Н.В.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Кошелева Н.М.¹, Лиля А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Применение ингибиторов фактора Ха оправдано в терапии тромбозов при антифосфолипидном синдроме (АФС) и активного волчаночного нефрита (ВН). Для контроля эффективности и безопасности этих препаратов используют определение анти-Ха-активности (аХа) плазмы.

Цель исследования — оценить уровень аХа селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха у больных системной красной волчанкой (СКВ) и АФС в зависимости от поражения почек.

Пациенты и методы. У больных СКВ и АФС, длительно получавших низкомолекулярные гепарины (НМГ) и селективные ингибиторы Ха фондапаринукс и ривароксабан, проспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований. В исследование включено 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) в возрасте 39 [31; 43] лет: 15 (21%) — с СКВ, 10 (14%) — с «первичным» АФС (ПАФС) и 45 (65%) — с СКВ + АФС.

Результаты и обсуждение. Поражение почек было диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН выявлен у 15 (25%) из 60 больных: у 10 — с СКВ, у 5 — с СКВ + АФС. АФС-нефропатия (АФСн) проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе и наблюдалась у 18 (33%) из 55 пациентов: у 16 — с СКВ + АФС и у 2 — с ПАФС. Терапевтический интервал аХа 0,1–1,5 МЕ/мл выявлен у 43 (61%) из 70 больных, низкая аХа — у 14 (20%), высокая — у 13 (19%).

В группе больных с АФСн клиренс креатинина (КК) зависел от уровня аХа: самый высокий КК отмечался при аХа >1,5 МЕ/мл, самый низкий — при аХа <0,9 МЕ/мл ($p=0,046$). Превышение терапевтического уровня аХа чаще имело место у больных, получавших фондапаринукс, — у 9 (31%) из 29, чем у пациентов, леченных надропарином, — у 2 (7%) из 29 (отношение шансов, ОШ 1,92; 95% доверительный интервал, ДИ 1,25; 2,97; $p=0,04$). В группе фондапаринукса высокая аХа достоверно чаще наблюдалась у пациентов с высокой активностью СКВ — у 7 из 15 (47%), чем у больных со средней и низкой активностью СКВ (ни у одного из 7; ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17; 3,01; $p=0,037$), и не ассоциировалась с ВН. Максимальный уровень аХа при отсутствии признаков кровотечения составлял 2,08 МЕ/мл.

Выводы. Исследование аХа антикоагулянтов — качественный лабораторный маркер эффективности и безопасности НМГ и фондапаринукса. У пациентов с АФС нарастание аХа НМГ и фондапаринукса ассоциировалось с повышением КК и не сопровождалось кровотечением. Фондапаринукс — эффективный и безопасный антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов при СКВ и АФС. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

Ключевые слова: ингибиторы фактора Ха; анти-Ха-активность плазмы; системная красная волчанка; антифосфолипидный синдром.

Контакты: Наталия Валерьевна Середавкина, n_seredavkina@mail.ru

Для ссылки: Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Кошелева НМ, Лиля АМ. Эффективность и переносимость селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха в профилактике тромбозов при поражении почек у пациентов с системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. Современная ревматология. 2019;13(1):26–34.

Efficacy and tolerance of selective and non-selective factor Xa inhibitors in the prevention of thrombosis in kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome

Seredavkina N.V.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Kosheleva N.M.¹, Lila A.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow, 125993

The use of factor Xa inhibitors is justified in the therapy of thrombosis in antiphospholipid syndrome (APS) and active lupus nephritis (LN). To monitor the efficacy and safety of these drugs, plasma anti-Xa (aXa) activity is determined.

Objective: to assess the aXa activity of selective and non-selective factor Xa inhibitors in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and APS depending on how they affect the kidneys.

Patients and methods. Clinical and laboratory findings were prospectively analyzed in SLE and APS patients who long received low molecular weight heparins (LMWHs) and selective Xa inhibitors, such as fondaparinux and rivaroxaban. The investigation enrolled 70 patients (54 females and 16 males) aged 39 years (range, 31 to 43 years) with SLE (n=15 (21%)), primary APS (PAPS) (n=10 (14%)), and SLE + APS (n=45 (65%)).

Results. Kidney disease was diagnosed in 33 (47%) of the 70 patients. LN was detected in 15 (25%) of the 60 patients: 10 and 5 patients with SLE and SLE + APS, respectively. APS nephropathy (APSN) was manifested by elevated creatinine and urea levels with normal urine sediment and no history of glomerulonephritis and was observed in 18 (33%) of the 55 patients: in 16 with SLE + APS and 2 with PAPS. The therapeutic aXa range of 0.1–1.5 IU/ml was found in 43 (61%) of the 70 patients, low and high aXa activities were seen in 14 (20%) and 13 (19%) patients, respectively.

In patients with APSN, the creatinine clearance (CC) depended on aXa levels: the highest CC was noted in patients with aXa >1.5 IU/mL, the lowest CC was in those with aXa <0.9 IU/mL (p=0.046). The levels of aXa above the therapeutic range were more common in patients taking fondaparinux (9 (31%) out of the 29 patients) than in those using nadroparin (2 (7%) out of the 29 patients) (odds ratio (OR) 1.92; 95% confidence interval (CI), 1.25–2.97; p=0.04). In the fondaparinux group, high aXa was more frequently observed in patients with high SLE activity (7 (47%) out of the 15 patients) than in those with moderate or mild SLE activity (none out of the 7 patients) (OR 1.88; 95% CI, 1.17–3.01; p=0.037) and was unassociated with LN. The highest aXa level with no signs of hemorrhage was 2.08 IU/mL.

Conclusion. The level of aXa is a qualitative laboratory marker for the efficacy and safety of LMWHs and fondaparinux. In patients with APS, the enhanced aXa activity of LMWHs and fondaparinux was associated with elevated CC and was not accompanied by hemorrhage. Fondaparinux is an effective and safe anticoagulant for the treatment and prevention of thrombosis in SLE and APS. The therapeutic window for aXa should be extended in these patients.

Keywords: factor Xa inhibitors; plasma anti-Xa activity; systemic lupus erythematosus; antiphospholipid syndrome.

Contact: Natalia Valerievna Seredavkina; n_seredavkina@mail.ru

For reference: Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Kosheleva NM, Lila AM. Efficacy and tolerance of selective and non-selective factor Xa inhibitors in the prevention of thrombosis in kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):26–34.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-26-34

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое полисиндромное заболевание, преимущественно молодых женщин и девушек, развивающееся на фоне генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящего к неконтролируемой продукции антител к собственным клеткам и их компонентам, с развитием аутоиммунного и иммунокомплексного хронического воспаления и поражением различных органов и систем, в том числе почек. СКВ может протекать самостоятельно или на фоне антифосфолипидного синдрома (АФС). Клинические проявления АФС включают в себя тромбоз сосудов любой локализации и калибра. Диагноз АФС достоверен только при наличии серологических маркеров [1, 2]. К иммунологическим нарушениям при АФС относится наличие антител к кардиолипину (аКЛ), антител к β_2 -гликопротеину 1 (а β_2 -ГП1) и волчаночного антикоагулянта (ВА) [3]. Поскольку изолированный «первичный» АФС может быть вариантом дебюта СКВ, достоверный диагноз устанавливают только в процессе длительного наблюдения за пациентами (≥ 5 лет после начала заболевания).

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) входят в современные диагностические критерии как АФС, так и СКВ, обнаруживаются у 30–40% больных СКВ. Наличие их в крови связано с тромбоэмболическими осложнениями. Волчаночный нефрит (ВН) различной степени выраженности выявляется более чем у 60% пациентов с СКВ [4]. Кроме повреждения гломерул, наблюдаемого при ВН, у больных СКВ может развиваться микроангиопатия почек, идентичная поражению почек при АФС [1]. Микроангиопатия почек

бывает острой или хронической и может протекать самостоятельно или одновременно с ВН [5]. В большинстве случаев клинические проявления обоих заболеваний почек очень схожи и для верификации диагноза требуется проведение биопсии почки.

Согласно современным диагностическим критериям АФС [1], термин «АФС-ассоциированная нефропатия» (АФСн) характеризует вазоокклюзивное микроциркуляторное поражение почек (острое или хроническое) при наличии аФЛ. Помимо АФСн, клинические синдромы вовлечения почек при АФС включают в себя стеноз почечных артерий, тромбоз почечных вен, инфаркт почки, артериальную гипертензию (от умеренной до тяжелой), хроническую болезнь почек на всех стадиях; нарастающий сосудистый тромбоз аллотрансплантата, атипичный гемолитико-уремический синдром [6].

Основными препаратами для лечения АФС являются антикоагулянты [7]. В случаях острых тромбозов, а также тяжелой соматической патологии с длительной иммобилизацией, СКВ, особенно гломерулонефрита, беременности, хирургического лечения назначают низкомолекулярные гепарины (НМГ) и селективный ингибитор Ха фактора фондапаринукса. Снижение клиренса креатинина (КК) может привести к увеличению периода полувыведения НМГ и фондапаринукса, накоплению их эффекта на фоне стандартной терапевтической дозы и повышенному риску кровотечения. В то же время при развитии почечной недостаточности вследствие АФСн НМГ и фондапаринукс способствуют восстановлению функции почек [8]. При гломеруло-

нефрите НМГ и фондапаринукс назначают в составе комплексной терапии с целью коррекции гиперкоагуляции при иммунокомплексном воспалении на фоне высокой активности заболевания и при высокой дозе глюкокортикоидов. Фондапаринукс предпочтителен у больных СКВ и АФС с тромбоцитопенией, так как при его использовании крайне редко развивается тромбоцитопения. Для контроля эффективности и безопасности ингибиторов фактора Ха используют определение анти-Ха-активности (аХа) плазмы [9].

Цель исследования – оценить уровень аХа селективных и неселективных ингибиторов фактора Ха у больных СКВ и АФС в зависимости от поражения почек.

Пациенты и методы. У больных СКВ и АФС, длительно получавших НМГ и селективные ингибиторы Ха фондапаринукс и ривароксабан, проспективно проанализированы данные клинических и лабораторных исследований. В исследование было включено 70 пациентов (54 женщины и 16 мужчин) в возрасте 39 [31; 43] лет, находившихся на стационарном лечении в НИИР им. В.А. Насоновой с января 2014 по январь 2017 г.: 15 (21%) – с СКВ, 10 (14%) – с «первичным» АФС (ПАФС) и 45 (65%) – с СКВ + АФС. Основным критерием включения пациентов в исследования являлись назначение и коррекция антикоагулянтной терапии. Информированное согласие было подписано всеми пациентами до начала исследования. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Комплексное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию головного мозга, ультразвуковую доплероскопию и КТ-ангиографию периферических сосудов (выполнялись по показаниям для верификации и уточнения локализации тромбозов), клинические и биохимические анализы крови и мочи. Активность СКВ оценивали по шкале SLEDAI 2K [10], КК – по формуле СКД-EPI [11]. Больных с высокой и низкой степенью активности СКВ было больше, чем со средней: 25 (41%) из 60 пациентов с активностью по SLEDAI 2K 14 [13; 16] балла и 21 (35%) с активностью 2 [1; 4] балла против 14 (23%) пациентов с активностью 7 [6; 8] баллов ($p=0,04$; см. табл. 1).

Исследование аКЛ проводили с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), используя коммерческие наборы Orgentec. Верхняя граница нормы составляла 23 GPL для IgG-аКЛ и 26 MPL для IgM-аКЛ. При интерпретации результатов использовались не абсолютные значения в GPL и MPL, а уровни позитивности для IgG-аКЛ: >80 GPL – высоко позитивный, 40–80 GPL – умеренно позитивный, 23–40 GPL – низко позитивный, <23 GPL – негативный; для IgM-аКЛ: >45 MPL – высоко позитивный, 35–45 MPL – умеренно позитивный, 26–35 MPL – низко позитивный, <26 MPL – негативный. Согласно международным критериям, диагностическими считали высоко и умеренно позитивные результаты. По инструкции фирмы-изготовителя, IgG и IgM а β :ГП1 определяли методом ELISA (ORG 521 а β :GP1 IgG/IgM). Исследование ВА проводили на автоматическом коагулометре Sysmex CA-560 с использованием скринингового (BA1) и подтверждающего (BA2) тестов с наборами фирмы Dade Behring (США). Позитивными по аФЛ были 53 (75%) из 70 больных. У 32 (46%) пациентов диагностировано АЧТВ на фоне терапии антикоагулянтами, в том числе у 25 (78%) АЧТВ было удлинено ис-

ходно и расценивалось как результат присутствия ВА. У пациентов, не получавших антикоагулянты, исследовали ВА, который выявлен в 3 из 14 случаев (в 2 СКВ + АФС, в 1 ПАФС). У 23 (32%) из 70 пациентов в анамнезе отмечалась тройная позитивность по аФЛ (наличие всех трех типов аФЛ) и сохранялись высокие уровни аКЛ и а β :ГП1 на момент исследования. Тромбозы в анамнезе были у 54 (77%) пациентов: артериальные – у 9 (17%), венозные – у 16 (29%) и сочетанной локализации – у 29 (60%). Среднее время после последнего эпизода тромбоза составляло 10 [3; 12] мес. Острый тромбоз на момент включения в исследование диагностирован у 15 (21%) из 70 больных. У 23 (52%) из 44 пациентов в анамнезе имелись указания на СПП (см. табл. 1).

Измерение аХа проводили методом конкурентного анализа с использованием синтетического хромогенного субстрата на автоматическом коагулометре Coasys Plus C (Behnk Elektronik, Roche) с реактивами STA[®]-Liquid Anti-Ха. Кровь брали не ранее чем через 4 ч после введения инъекционного антикоагулянта, и не ранее, чем через 10 ч после приема ривароксабана. Терапевтический интервал аХа для любого ингибитора фактора Ха составил 0,1–1,5 МЕ/мл.

Всем пациентам назначали антикоагулянты: надропарин (98,3 [67,8; 129,5] МЕ/кг/сут) – 29, фондапаринукс (5 [5; 7,5] мг/сут) – также 29, эноксапарин (1,2 [0,8; 1,5] мг/сут) – 3 и ривароксабан (20 мг/сут) – 9. Показаниями для использования антикоагулянтов были рецидивирующие или острые тромбозы, незаживающие трофические язвы голени на фоне хронической венозной недостаточности, гангрена/некрозы дистальных фаланг пальцев рук или ног, поражение почек с КК ≥ 30 мл/мин, посттромбоэмболическая легочная гипертензия, беременность, профилактика тромбозов у больных с тромбоцитопенией (см. табл. 1).

Назначение антикоагулянтов проводилось следующим образом. Больные, получавшие ривароксабан до госпитализации, продолжали его прием в стационаре. Беременные, которые использовали эноксапарин до госпитализации, также продолжали его прием в стационаре. Остальным пациентам в порядке поступления в НИИР им. В.А. Насоновой через одного назначали фондапаринукс и надропарин. Исключением были пациенты с тромбоцитопенией, у которых применяли фондапаринукс. Длительность терапии фондапаринуксом составила 21 [14; 28] день, надропарином – 23 [14; 30] дня, эноксапарином – 41 [14; 212] день и ривароксабаном – 194 [28; 372] дня.

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием программ Statistica 10.0 и SPSS 19. Применяли методы описательной статистики и непараметрические методы. Статистическая значимость показателей была определена с вероятностью ложноположительных результатов $p < 0,05$. При описании центральных моментов количественных признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение, использовали среднее значение (M) и среднеквадратичное отклонение (SD), при описании признаков, не имеющих нормального распределения, – медиану (Me) и интерквартильный размах [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении по количественному признаку двух независимых групп применяли критерии Манна–Уитни, Вальда–Вольфовица, трех групп – метод Краскела–Уоллиса (медианный тест); при анализе двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Качественные показатели в двух несвязанных группах сравнива-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	ПАФС	СКВ + АФС	СКВ	p
Число пациентов, n (%)	10 (14)	45 (64)	15 (21)	<0,001
Женщины : мужчины, n (%)	9 (90):1 (10)	30 (67):15 (33)	15 (100): 0	<0,001
Возраст, годы, Ме [25; 75%]	43,5 [40; 53]	39 [31; 43]	28 [26; 34]	0,036
Длительность болезни, годы Ме [25; 75%]	10 [4; 15]	15 [10; 18]	17 [3; 18]	0,019
Длительность наблюдения, годы, Ме [25; 75%]	0,1 [0,1; 1,5]	2 [0,5; 7]	4 [0,1; 8]	Н. д.
Тромбозы, n (%)	8 (80)	44 (98)	2 (13)	<0,001
В том числе:				
артериальные	1 (10)	8 (18)	0	<0,001
венозные	5 (50)	9 (20)	2 (13)	<0,001
комбинированные	2 (20)	27 (60)	0	<0,001
СПП, n (%)*	2/9 (22)	20/23 (87)	1/12 (8)	<0,001
Беременные на момент госпитализации, n (%)	1 (10)	1 (2)	2 (13)	Н. д.
Активность СКВ:				
по SLEDAI, баллы, Ме [25; 75%]		8 [4; 12]	12 [6; 15]	Н. д.
3-я степень, n (%)**		17 (38)	8 (53)	Н. д.
2-я степень, n (%)**		10 (22)	4 (26)	Н. д.
1-я степень, n (%)**		18 (40)	3 (20)	Н. д.
Позитивные по аФЛ (среднепозитивные и выше), n (%)	9 (90)	44 (98)	0	<0,001
Удлинение АЧТВ, n (%)	5 (50)	26 (58)	1 (7)	<0,001
Исходно позитивные по ВА, n (%)	6 (60)	19 (42)	0	<0,001
Тройная позитивность по аФЛ, n (%)	8 (80)	23 (51)	0	<0,001
Тромбоцитопения, n (%)	0	8 (18)	3 (20)	<0,001
ОНМК, n (%)	4 (40)	30 (67)	3 (20)	Н. д.
Тромботическая микроангиоэнцефалопатия, n (%)	5 (50)	31 (69)	0	<0,001
Трофические язвы/некрозы, n (%)	5 (50)	9 (20)	5 (33)	Н. д.
Легочная артериальная гипертензия, n (%)	2 (20)	4 (9)	3 (20)	Н. д.
Поражение почек, n (%)	2 (20)	21 (47)	10 (67)	0,01
Гломерулонефрит, n (%)	0	5 (11)	10 (67)	<0,001
АФСн, n (%)	2 (20)	16 (36)	0	<0,001
КК по СКД-ЕРІ, мл/мин, Ме [25; 75%]	86,5 [79; 115]	107 [90; 112]	108 [85; 119]	Н. д.
КК, n (%):				
>90 мл/мин	5 (50)	34 (76)	10 (67)	Н. д.
60–89 мл/мин	4 (40)	7 (16)	2 (13)	0,047
45–59 мл/мин	1 (10)	3 (7)	0	<0,001
30–44 мл/мин	0	1 (2)	3 (20)	<0,001

Примечание. Н. д. – недостоверно; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СПП – синдром потери плода; *в числителе – число эпизодов СПП на фоне болезни, в знаменателе – число беременностей на фоне болезни; **p<0,05 при сравнении числа пациентов с разной степенью активности СКВ по группам; тройная позитивность по аФЛ – одновременное присутствие у больного всех трех серологических маркеров АФС; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

ли в таблице сопряженности 2×2 с помощью теста χ^2 . При количестве наблюдений менее 5 применяли точный критерий Фишера. Относительный риск (ОР) и 95% доверительный интервал (ДИ) развития неблагоприятных исходов оценивали по методу Каца, отношение шансов (ОШ) и 95% ДИ для него – по методу Вулфа.

Результаты. Поражение почек диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН установлен у 15 (25%) из 60 больных: у 10 – с СКВ, у 5 – с СКВ + АФС. АФСн проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе и была выявлена у 18 (33%) из 55 пациентов; у 16 – с

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СКВ + АФС и у 2 – с ПАФС (см. табл. 1). Биопсия почки выполнена 13 больными (8 СКВ, 4 СКВ + АФС, 1 ПАФС). У больного ПАФС установлен фокальный сегментарный гломерулосклероз, у больных СКВ – следующие классы ВН: III класс – у 4, IV – у 7 и V – у 1.

КК у пациентов с ВН и с АФСн был сопоставим, но оказался достоверно ниже по сравнению с больными без поражения почек: 90 [85; 108] и 89 [73; 108] мл/мин против 112 [96; 119] мл/мин соответственно ($p=0,0071$; рис. 1).

Хроническая болезнь почек (ХПБ) II степени и выше диагностирована у 23 (70%) из 33 больных с вовлечением почек (7 СКВ, 14 СКВ + АФС, 2 ПАФС) и ассоциировалась с АФСн. ХБП регистрировалась достоверно чаще у пациентов с АФСн – у 16 (89%) из 18, чем у больных без АФСн – у 7 (16%) из 45 (ОШ 16,35; 95% ДИ [4,1; 65,16]; $p=0,001$).

Терапевтический интервал аХа 0,1–1,5 МЕ/мл имелся у 43 (61%) из 70 больных, низкая аХа – у 14 (20%), высокая – у 13 (19%; табл. 2). Низкая аХа чаще отмечалась на фоне терапии НМГ и ривароксабаном.

Таблица 2. Уровень аХа у пациентов, n (%)

Интервал аХа	Me [25%; 75%], МЕ/мл	НМГ (n=32)	ФоП (n=29)	Ррб (n=9)	Всего (n=70)
Низкий	0,34 [0,14; 0,4]	10 (31)*	1 (3)*	3 (33)*	14 (20)
Терапевтический	1,12 [0,86; 1,39]	20 (63)	19 (66)	4 (44)	43 (61)
Высокий	1,7 [1,6; 1,99]	2 (65)	9 (31)	2 (23)	13 (19)

Примечание. * – $p<0,05$; ФоП – фондапаринукс; Ррб – ривароксабан.

Пациентам с низкой аХа проводили коррекцию дозы антикоагулянта. Массивных кровотечений и рецидивов тромбозов в исследовании не зарегистрировано. Только у 1 больной СКВ и активным гломерулонефритом с нефротическим синдромом и КК 42 мл/мин фондапаринукс был отменен из-за множественных подкожных петехиальных геморрагий, его введение в половинной дозе возобновлено через 24 ч (5 мг/сут → 2,5 мг/сут). Через 2 нед терапии этим препаратом аХа снизилась с 1,73 до 1,3 МЕ/мл.

Уровень аХа у пациентов с ВН был ниже по сравнению с таковым у больных АФСн и пациентов без вовлечения почек: 0,43 [0,14; 0,99] против 1,29 [0,98; 1,54] и 1,12 [0,67; 1,44] МЕ/мл соответственно ($p=0,046$; рис. 2).

Максимальный уровень аХа (2,97 МЕ/мл) наблюдался у 1 больного СКВ + АФС с АФСн единственной почки при КК 93 мл/мин на фоне приема ривароксабана без признаков кровотечения. В связи с полученным разбросом значений аХа у больных с АФСн и ВН при сопоставимой функциональной способности почек были проанализированы дозы антикоагулянтов. Расчетная (на 1 кг массы тела) доза фондапаринукса у больных с ВН была ниже, чем у пациентов с АФСн: 0,07 [0,029; 0,08] против 0,11 [0,09; 0,11] мг/кг ($p=0,02$; табл. 3).

В целом у обследованных связи между КК и уровнем аХа не выявлено. Однако в группе пациентов с АФСн КК зависел от уровня аХа: самый высокий КК отмечался у больных с аХа >1,5 МЕ/мл, самый низкий – у больных с аХа <0,9 МЕ/мл ($p=0,046$; рис. 3).

Отдельно были проанализированы группы больных, получавших надропарин ($n=29$) и фондапаринукс ($n=29$). В группе фондапаринукса преобладали пациенты с высокой степенью активности СКВ – 15 (71%) по сравнению с груп-

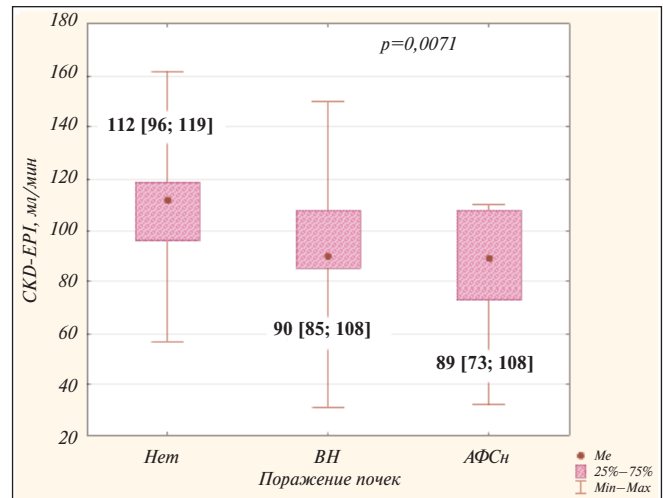


Рис. 1. КК в зависимости от поражения почек

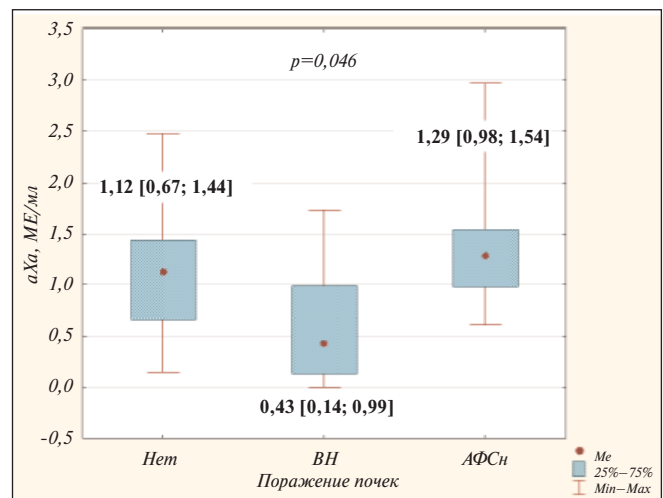


Рис. 2. Уровень аХа в зависимости от поражения почек

пой надропарина – 10 (37%; $p=0,041$). Однако ВН чаще встречался у пациентов, которым был назначен надропарин, чем у тех, кто получал фондапаринукс: у 11 (55%) против 3 (33%; $p=0,048$). Частота АФСн в обеих группах была сопоставимой. Превышение терапевтического уровня аХа чаще отмечалось у больных, получавших фондапаринукс, – у 9 (31%) из 29, чем у пациентов, леченных надропарином, – у 2 (7%) из 29 (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,25; 2,97; $p=0,04$). В группе фондапаринукса высокая аХа достоверно чаще выявлялась у пациентов с высокой активностью СКВ – у 7 (47%) из 15, чем у больных со средней и низкой активностью СКВ – ни у одного из 7 (ОШ 1,88, 95% ДИ 1,17; 3,01; $p=0,037$), и не

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Дозы антикоагулянтов в зависимости от поражения почек

Препарат	ВН		АФСн		Без поражения почек		p
	n	Ме [25; 75%]	n	Ме [25; 75%]	n	Ме [25; 75%]	
Фондапаринукс: мг/сут мг/кг	3	5,0 [2,5; 5,0] 0,07 [0,029; 0,08] *	6	5,0 [5,0; 7,5] 0,11 [0,09; 0,11] *	20	5,0 [5,0; 7,5] 0,09 [0,08; 0,1]	Н. д. Н. д.
Надропарин, МЕ/кг	11	98,3 [54,8; 109,6]	9	111,8 [81,4; 133,6]	9	73,1 [54,8; 180,9]	Н. д.
Эноксапарин, МЕ/кг	0		0		3	1,16 [0,77; 1,54]	
Ривароксабан, мг/сут	1	20	3	20	5	20	Н. д.

* p<0,05 при сравнении двух групп пациентов.

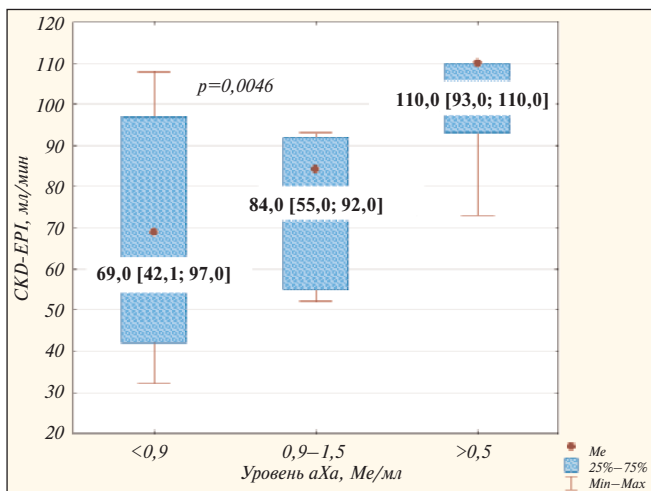


Рис. 3. КК в зависимости от уровня аХа у больных с АФСн

ассоциировалась с ВН. Максимальный уровень аХа в отсутствие признаков кровотечения составлял 2,08 МЕ/мл. У всех пациентов на фоне терапии наблюдалась положительная динамика функции почек.

Обсуждение. Поскольку СКВ и АФС могут поражать почки одновременно или независимо друг от друга, проведение дифференциального диагноза между воспалением и/или тромботическим повреждением является важным этапом планирования адекватной терапевтической стратегии. Поражение почек при СКВ встречается в 30–60% случаев и представляет собой тяжелую органную патологию, которая характеризуется высокой смертностью [4]. И хотя при СКВ могут быть поражены все компоненты почек (гломерулярный, тубулоинтерстициальный и сосудистый), тер-

Таблица 4. Классификация ХПН [14]

Категория	СКФ, мл/мин × 1,73 м ²	Функция почек
G1	> 90	Нормальная или повышенная
G2	60–89	Незначительно сниженная
G3a	45–59	От незначительно сниженной до умеренно сниженной
G3b	30–44	От умеренно сниженной до выраженно сниженной
G4	15–29	Выраженно сниженная
G5	<15	Декомпенсированная почечная недостаточность

мин «волчаночный нефрит» подразумевает специфический иммунокомплексный гломерулонефрит. В нашем исследовании поражение почек диагностировано у 33 (47%) из 70 пациентов. ВН имелся у 15 (25%) из 60 больных (у 10 СКВ и у 5 СКВ + АФС).

ВН имеет различные клинические и гистологические проявления [12]. Механизм поражения почек является иммуноопосредованным, и иммуносупрессивные препараты занимают ведущее место в терапии. У больных СКВ распространенность аФЛ варьируется от 30 до 40%. Сочетание аФЛ с такими поражениями почек, как тромботическая микроангиопатия, фиброзная гиперплазия интимы и фокальная кортикальная атрофия, определяет так называемую АФСн. Последняя может наблюдаться у больных СКВ с аФЛ в отсутствие периферических тромбозов, а также у ограниченного числа пациентов с СКВ без аФЛ [13]. Было показано, что наличие аФЛ у больных СКВ с ВН ассоциировалось с повышенной смертностью и плохим прогнозом. Приблизительно у 50% больных СКВ с аФЛ в течение 10–20 лет развивается АФС [3]. У наших пациентов АФСн проявлялась нарастанием уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке при отсутствии гломерулонефрита в анамнезе и была выявлена в 18 (33%) из 55 случаев: в 16 – СКВ + АФС и в 2 – ПАФС.

Функция почек оценивается по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая с возрастом снижается в среднем на 0,75 мл/мин/год с большими индивидуальными отклонениями. Одна из наиболее используемых классификаций ХПН была опубликована Национальным почечным фондом США [14] (табл. 4).

ВН и АФСн могут привести к развитию ХПН, но на фоне адекватного лечения КК может быть восстановлен до исходного уровня. Общим звеном терапии АФС и активного ВН является назначение НМГ и фондапаринукса.

Множество факторов, таких как предпочтения врача, клинические рекомендации, степень и локализация тромбоза, потенциальные осложнения и имеющиеся факторы риска тромбоза, независимый риск кровотечения, наличие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в анамнезе, комплаентность больного, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и наличие их нежелательных явлений и коморбидности, влияют на эффективность, безопасность и выбор антикоагулянта у больных СКВ и АФС.

Одним из преимуществ НМГ и фондапаринукса по сравнению с гепарином является ожидаемый антикоагулянтный эффект, что позволяет назначать их в фиксированной дозе, рассчитанной по массе тела, без лабораторного контроля. Препараты зарекомендовали себя большей эффективностью, низким уровнем рецидивов тромбозов, кровотечения и смертности [9]. Кроме того, фондапаринукс обладает рядом положительных эффектов: редкое развитие ГИТ, опосредованное снижение продукции аФЛ, инактивация С3-, С4-компонентов комплемента, ингибирование расщепления комплекса фХа-С3, активация ангиогенеза, снижение экспрессии тканевого фактора, апоптоза в трофобласте при беременности [6], уровня интерлейкина 6, экспрессии воспалительного протеина 2 макрофагов и аккумуляции нейтрофилов в поврежденных почках [15]. Все это позволяет рассматривать фондапаринукс не только как антикоагулянт, но и как патогенетически обоснованный метод лечения СКВ и АФС, особенно с поражением почек.

За время существования инъекционных антикоагулянтов были проведены десятки исследований их эффективности и безопасности, но ни в одной из этих работ не был сделан акцент на пациентов с аутоиммунными заболеваниями и АФС. Специфических испытаний эффективности и переносимости НМГ и фондапаринукса у больных СКВ и АФС с почечной недостаточностью не проводилось.

Особенности метаболизма антикоагулянтов, их экскреция почками накладывают ряд ограничений. В большинстве рандомизированных клинических исследований исключали пациентов с почечной недостаточностью. Некоторые исследователи отметили повышение числа геморрагических осложнений у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [16]. Результаты фармакокинетических испытаний свидетельствуют об ассоциации между КК и показателем аХа. За небольшим исключением [17, 18], большинство авторов выявили корреляцию между снижением СКФ и нарастанием аХа [9]. В нашем исследовании также наблюдалась зависимость уровня аХа от КК у больных АФС. Чем выше аХа, тем больше антикоагулянтный эффект, тем выше СКФ. Полученные результаты косвенно доказывают тромботический механизм поражения почек и эффективность антикоагулянтной терапии у пациентов с АФС.

Клинические и лабораторные показатели безопасности различных НМГ и фондапаринукса неодинаковы. Наиболее исследован эноксапарин. У больных с КК ≤ 30 мл/мин уровень аХа эноксапарина выше и риск большого кровотечения возрастает в 2–3 раза по сравнению с пациентами, у которых КК > 30 мл/мин. Авторы предложили проводить эмпирический подбор дозы, ориентируясь на аХа [15]. В. Green и соавт. [19] с помощью компьютерной программы NONMEM разработали популяционную фармакокинетическую модель для выбора оптимального режима дозирования эноксапарина у больных с ХПН. Например, при КК 30–39 мл/мин доза эноксапарина составляла 0,5 мг/кг массы тела каждые 12 ч, при КК 10–19 мл/мин – 0,3 мг/кг [19]. Для других НМГ недостаточно данных, чтобы сделать заключение. Как показал метаанализ применения НМГ (дельтапарин, эноксапарин, тинзапарин, надропарин) в профилактической дозе у пациентов с декомпенсированной почечной недостаточностью, получающих экстракорпоральные методы лечения (гемодиализ), в том числе в возрасте 80 лет и старше с максимальной аХа 08 МЕ/мл, частота геморрагических осложнений не от-

личалась от таковой на фоне использования гепарина. Специфических рекомендаций по подбору дозы не существует [20]. Мы предлагаем при терапии НМГ у больных АФС назначать полную терапевтическую дозу и контролировать клинические признаки кровоточивости при сохранении высоко позитивного или превышающего верхнюю границу нормы уровня аХа, а не снижать дозу НМГ.

Фондапаринукс также выводится почками в неизменном виде. В исследовании MATISSE (Multicenter study of Art Therapy In Schizophrenia: Systematic Evaluation – многоцентровое исследование арт-терапии у больных шизофренией: систематический анализ) 51 пациент с КК < 30 мл/мин получал фондапаринукс, у 4 (7,8%) из 31 больного развилось большое кровотечение [21]. Было показано, что при КК 30–60 мл/мин клиренс фондапаринукса снижен на 25% и может наблюдаться эффект накопления [22]. При терапии фондапаринуксом более 10 дней показан регулярный контроль аХа. Хотя в настоящее время проводятся исследования фондапаринукса для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных с низким КК, в том числе < 30 мл/мин [22, 23], до получения их результатов этот препарат противопоказан пациентам с КК < 30 мл/мин.

В связи с высоким риском накопления эффекта и кровотечения при конечной стадии болезни почек Американская коллегия специалистов по заболеваниям органов грудной клетки сформулировала следующие постулаты по применению инъекционных антикоагулянтов у больных с ХПН: при КК < 30 мл/мин предпочтительнее гепарин; при назначении НМГ показан регулярный контроль аХа. Эноксапарин может быть назначен в дозе 1 мг/кг массы тела. При КК < 20 мл/мин и у больных, получающих гемодиализ, НМГ противопоказаны [9, 24]. Однако доказательства этих рекомендаций противоречивы. Результаты недавних исследований показали, что уменьшение дозы тинзапарина на 25 или 50% у больных со среднетяжелой и тяжелой ХПН соответственно привело к достижению адекватного терапевтического уровня аХа только в 7,7% случаев [17].

Данные литературы о назначении фондапаринукса больным с тяжелой ХПН крайне скудны. Основное ограничение использования фондапаринукса связано с отсутствием установленной пиковой и остаточной концентраций препарата, которые коррелировали бы с клиническими исходами. Было показано, что на фоне терапии фондапаринуксом у пациентов с декомпенсированной почечной недостаточностью частота эпизодов крупного кровотечения зависит от степени ХПН и составляет от 0,4–1,6% при среднетяжелой ХПН до 4,8–7,3% при тяжелой ХПН [25]. Фармакокинетика фондапаринукса у больных с терминальной ХПН, находящихся на регулярном гемодиализе, неизвестна. Существуют единичные описания случаев назначения фондапаринукса пациентам, получавшим гемодиализ, в том числе по причине развития ГИТ и аллергической реакции на НМГ [26, 27]. А.А. Sharathkumar и соавт. [27] описали интересный случай 7-недельного применения фондапаринукса у 15-летней девочки с массой тела 108 кг, длительно получавшей гемодиализ из-за ХПН вследствие острого панкреатита и кортикального некроза почек. Фондапаринукс был выбран в связи с развитием местных реакций при использовании НМГ и гепарина и некомплаентности пациентки. При массе тела более 100 кг терапевтическая доза фондапаринукса составляет 10 мл/сут, с учетом ХПН в данной ситуации

начальная доза была 5 мг/сут, что привело к быстрому нарастанию аХа >2 МЕ/л, после чего доза была снижена сначала до 2,5 мг/сут, а затем до 2,5 мг через день. Это позволило стабилизировать аХа на уровне 0,6–0,8 МЕ/мл. В течение 7 нед терапии тромботических и геморрагических осложнений не отмечалось.

В нашем исследовании профилактическую дозу фондапаринукса 2,5 мг/сут получали пациенты с ВН без периферических тромбозов, в том числе 3 больных с КК <45 мл/мин (см. табл. 3). Больные с КК <30 мл/мин были исключены. У пациентов с АФС коррекцию дозы антикоагулянтов в зависимости от КК не проводили. Геморрагических осложнений не наблюдалось. Анализ уровня аХа у пациентов с СКВ и АФС показал, что назначение фондапаринукса ассоциируется с превышением принятого терапевтического уровня аХа 0,5–1,5 МЕ/мл (ОШ 1,92; 95% ДИ 1,25; 2,97; p=0,04) и в отсутствие признаков кровотечения чаще встречается у больных с высокой активностью СКВ (ОШ 1,88; 95% ДИ 1,17; 3,01; p=0,037).

Ривароксабан – таблетированный пероральный ингибитор Ха-фактора, который одобрен для профилактики тромбозов и инсультов у больных с фибрилляцией предсердий, а также перенесших ортопедические манипуляции. Его назначают в стандартной дозе 20 мг/сут при КК >50 мл/мин и в дозе 15 мг/сут при КК от 30 до 50 мл/мин. При КК <30 м/мин ривароксабан противопоказан, так как отмечается тенденция к накоплению эффекта и повышению риска кровотечения [28]. Для вторичной профилактики тромбозов в нашем исследовании 9 пациентов получали пероральный селективный ингибитор фактора Ха. На фоне стандартной дозы 20 мг 1 раз в сутки наблюдался значительный разброс аХа: терапевтический интервал аХа достигнут всего у 4 из 9 больных, у 2 аХа не нормализовалась, у 3 превышала норму без признаков кровоточивости, что позволяет усомниться в эффективности аХа для контроля терапии ривароксабаном.

В то же время в литературе обсуждается проблема поддержания равномерного эффекта, что применимо и к ривароксабану. Т.Д. Мооре [29] полагает, что высокий ранний пиковый максимум суточной нагрузки при назначении ривароксабана 1 раз в день может повышать риск кровотечения и, наоборот, самая низкая точка падения концентрации может привести к неадекватной гипокоагуляции.

Однако наше исследование имеет ряд ограничений. Точная верификация характера поражения почек возможна по результатам биопсии. Биопсия почек была выполнена только у 13 (39%) из 33 пациентов, большую часть из которых составили больные СКВ. Диагноз АФСн устанавливали на основании клинических и лабораторных проявлений: нарастание уровня креатинина и мочевины при нормальном мочевом осадке в отсутствие гломерулонефрита в анамнезе у больных с достоверным АФС. Было выделено две группы пациентов с разными поражениями почек. Ситуация, когда у одного больного имеется сразу два механизма повреждения почек (тромбоз и воспаление), вследствие отсутствия объективных данных не рассматривалась и не учитывалась в анализе. Данная работа продемонстрировала определенную связь между дозой фондапаринукса, уровнем аХа и клиническими проявлениями СКВ и АФС, однако вопрос о нормальном показателе аХа фондапаринукса у пациентов с ревматическими заболеваниями остается открытым.

Выводы. Исследование аХа антикоагулянтов – качественный лабораторный маркер эффективности и безопасности НМГ и фондапаринукса.

У больных АФС нарастание аХа НМГ и фондапаринукса ассоциировалось с повышением КК и не сопровождалось кровотечением.

Фондапаринукс – эффективный и безопасный антикоагулянт для лечения и профилактики тромбозов при СКВ и АФС. Терапевтическое окно аХа у таких пациентов должно быть расширено.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
- Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. Москва: Литтерра; 2004. 440 с. [Nasonov EL. *Antifosfolipidnyi sindrom* [Antiphospholipid syndrome]. Moscow: Litterra; 2004. 440 p.]
- Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, et al. The 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):917-30. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.001. Epub 2014 May 10.
- Petri M. Update on anti-phospholipid antibodies in SLE: the Hopkins' Lupus Cohort. *Lupus.* 2010 Apr;19(4):419-23. doi: 10.1177/0961203309360541.
- Tektonidou MG, Sotgiu F, Nakopoulou L, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004 Aug;50(8):2569-79. doi: 10.1002/art.20433
- Середавкина НВ, Решетняк ТМ. IX Европейский форум по антифосфолипидным антителам. Краткий обзор. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):115–21. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM. The IX European forum on antiphospholipid antibodies. A Brief review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(1):115-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-115-121.
- Решетняк ТМ. Лечение антифосфолипидного синдрома: современные стандарты. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; (1):11-20. [Reshetnyak TM. Treatment of antiphospholipid syndrome: modern standards. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; (1):11-20. (In Russ.)].
- Tektonidou M. Renal involvement in the antiphospholipid syndrome (APS)-APS nephropathy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009 Jun;36(2-3):131-40. doi: 10.1007/s12016-008-8112-z.
- Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):165-86. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5; 150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241-50. doi: 10.1097/01.ASN.0000108969.21691.5D
- Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, et al. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in

- patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res Ther*. 2015 Apr 27;17:109. doi: 10.1186/s13075-015-0614-5.
14. Group KDIGOKCW. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;(3):1–150.
15. Harenberg J. Treatment of a woman with lupus and thromboembolism and cutaneous intolerance to heparins using fondaparinux during pregnancy. *Thromb Res*. 2007;119(3):385-8. Epub 2006 May 2. doi: 10.1016/j.thromres.2006.03.008
16. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2004 Mar;43(3):531-7. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.012
17. Olie RH, Meertens NEL, Henskens YM, et al. Empirically reduced dosages of tinzaparin in patients with moderate-to-severe renal insufficiency lead to inadequate anti-Xa levels. *Nephron*. 2017;137(2):113-123. doi: 10.1159/000477474. Epub 2017 Jun 30.
18. Damamme A, Urien S, Borgel D, et al. Pharmacokinetics of enoxaparin after renal transplantation in pediatric patients. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(12):1597-603. <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.1289>
19. Green B, Greenwood M, Saltissi D, et al. Dosing strategy for enoxaparin in patients with renal impairment presenting with acute coronary syndromes. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Mar;59(3):281-90.
20. Lim W, Cook DJ, Crowther 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 Dec;15(12):3192-206. doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35
21. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2003 Oct 30;349(18):1695-702. doi: 10.1056/NEJMoa035451
22. Turpie AG, Lensing AW, Fuji T, et al. Pharmacokinetic and clinical data supporting the use of fondaparinux 1.5 mg once daily in the prevention of venous thromboembolism in renally impaired patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Mar;20(2):114-21. doi: 10.1097/MBC.0b013e328323da86.
23. Ageno W, Riva N, Noris P, et al. Safety and efficacy of low-dose fondaparinux (1.5 mg) for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients with renal impairment: the FONDAIR study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov;10(11):2291-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04908.x.
24. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301
25. Eriksson BI, Lassen MR, Colwell CW Jr. Efficacy of fondaparinux for thromboprophylaxis in hip fracture patients. *J Arthroplasty*. 2004 Oct;19(7 Suppl 2):78-81. doi: 10.1016/j.arth.2004.06.012
26. Haase M, Bellomo R, Rocktaeschel J, et al. Use of fondaparinux (ARIXTRA) in a dialysis patient with symptomatic heparin-induced thrombocytopenia type II. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):444-6. doi: 10.1093/ndt/gfh544
27. Sharathkumar AA, Crandall C, Lin JJ, et al. Treatment of thrombosis with fondaparinux (Arixtra) in a patient with end-stage renal disease receiving hemodialysis therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 Aug;29(8):581-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181256ba5
28. Jain N, Reilly RF. Clinical pharmacology of oral anticoagulants in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 May 25. pii: CJN.02170218. doi: 10.2215/CJN.02170218. [Epub ahead of print]
29. Moore TJ. Optimal dosing of rivaroxaban is undefined. *BMJ*. 2016 Oct 18;355:i5549. doi: 10.1136/bmj.i5549.

Поступила 6.02.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.