

Юрій Б. КОВАЛІВ

ПРИРОДНІ І СИНТЕТИЧНІ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНИ ТА ФУНКЦІЯ НИРОК: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ*

Безпосередній вплив стандартного (нефракціонованого) гепарину (НГ) та гепариноподібних синтетичних глікозаміногліканів (ГАГ) — низькомолекулярних гепаринів (НМГ) — на функцію нирок у предіалізних хворих на хронічні гломерулопатії (ГП) без супутніх тромботичних ускладнень досі не з'ясований. Ця стаття подає результати 13-річних спостережень за лікуванням НМГ пацієнтів із ГП у контексті сучасних даних про призначення прямих антикоагулянтів (НГ та НМГ) у клініці терапевтичної нефрології наших днів [1].

Базові аспекти. Реакція антиген-антитіло, що є індуктором різноманітних ГП, стимулює виникнення місцевої гіперкоагуляції, яка зумовлює „екстенсивну облітерацію мікроциркуляції“. Використання антикоагулянтів як різновид „активного“ патогенетичного лікування хворих на ГП було вперше впроваджене в іпостасі „мельбурнського коктейлю“, що його запропонувала Priscilla Kincaid-Smith з Австралії [2]. Серед різних антикоагулянтів НГ займає особливе місце: він інгібує споживання комплементу, пригнічує запальні реакції, гальмує фібриногенез, проявляє антитромбіновий та гіполіпідемічний впливи. НГ пригнічує активність фактора III зсідання крові, сповільнює трансформацію фібриногену у фібрин, гальмує активацію протромбіну, має фібринолітичний ефект. Ео ipso НГ є універсальним антикоагулянтом. Окрім того, НГ пригнічує активність гіалуронідази, гальмує інкрецію альдостерону [3] і стимулює натрійурез/діурез через одночасне пригнічення калійурезу. Саме ці властивості НГ зумовлюють його гіпотензивний вплив.

За останні два десятиріччя з'явилися нові дані про молекулярну структуру та патологію базальної мембрани клубочків нирок, зокрема щодо ролі ГАГ у її функціонуванні. НГ та ГАГ позитивно впливають на

* Фрагменти статті виголошені на XVIII Дунайському симпозіумі нефрологів (Новий Сад (Сербія), 2006, джерело № 36).

природну еволюцію ГП. Після певного періоду невизначеності G. Gamba та V. Baggio з Італії [4] в 1996 р. дійшли остаточного висновку, що ГАГ є парадигмою запобігання прогресуванню ГП. При експериментальному гломерулонефриті (ГН) НГ та НМГ стимулюють елімінацію клубочкового антигена з безфібринових депозитів у нефронах. НГ як опонент системи РААС знижує внутрішньоклубочковий тиск, а як поліаніонний засіб відновлює негативний заряд гломерул. Заміщуючи втрачені ендogenous протеоглікани гепаран-сульфату, НГ стимулює нормальний поділ клітин клубочків, пригнічує проліферацію мезангію, запобігає синтезу мезангіального матриксу та сповільнює процес формування тубуло-інтерстиціального компонента [5]. Ступінь порушення експресії протеогліканів у хворих на ГН корелює із глибиною гіпофункції нирок. Окрім того, НГ є промотором синтезу гепаран-хондроїтин-сульфатів. НГ як багатофункціональний ГАГ впливає антимітогенно на гладкі м'язи судин і водночас є системним інгібітором апоптозу (програмованої смерті клітин) клубочкових клітин [6, 7], а також пригнічує процес синтезу ендотеліну (базальний та стимульований). Очевидно, що названі процеси відіграють важливу роль у прогресуванні ГП. Вплив НГ на базальну мембрану клубочків здебільшого досліджено з погляду його антиальбумінуричного ефекту, хоч вплив препарату має низку інших напрямів. Гіпосинтез ГАГ часто виникає унаслідок альбумінурії. Отже, ренопротективний вплив НГ є багатостороннім і не пов'язаний лише з антикоагулянтним його ефектом.

Сьогодні доведено, що гіперкоагуляція є проміжною ланкою у патогенезі ГН: у нормі ендотелій виділяє ГАГ, t-PA і TFPI та інтенсифікує фібриноліз; ендотелій „in alteratione“ (як це спостерігається при ГН та ГП загалом) утрачає тромборезистентність, що призводить до активації внутрішнього шляху синтезу фактора III зсідання крові, запуску гемостазу тромбоцитів і плазми, а також виділення фактора v. Willebrand і PAI-1. Ступінь недостатності нирок корелює з концентрацією фактора v. Willebrand, розчинної ICAM, рівнем артеріального тиску та віком [8].

Клінічні аспекти. Далі аналізуємо результати 13-річного застосування НМГ та НГ у формі послідовної терапії цими препаратами у хворих на ГН/ГП з різними ступенями гіперкреатиніемії (ГК) та артеріальної гіпертензії (АГ). Хронічну ниркову недостатність (ХНН) діагностовано у 30 з понад 160 пацієнтів нефрологічного профілю, що лікувалися НМГ/НГ. Вони не мали супутніх захворювань із прокоагулянтними чи тромботичними ускладненнями, проходили консервативну терапію і не користувалися гемодіалізом. Повний курс такого лікування тривав 20 днів. Протягом перших 10 днів хворі приймали НМГ у дозі 90 аХа/кг маси тіла двічі на день підшкірно як монотерапію (МТ). Наступні 10

днів їм призначали НГ по 2,5—3 мг/кг маси тіла підшкірно кожні 6 годин також у вигляді МТ. 40 пацієнтів з другої групи із так званою „уперше виявленою“ (insufficiencia renalis primo detecta) ХНН без будь-яких ознак патології нирок (у минулому) приймали лише НГ („per se“) упродовж 20 днів також як МТ. Детальне клінічне та лабораторне (з використанням „Spectrum-Abbot Analyzer“, США і „Beckman ICS analyzer II“, США) обстеження з виконанням коагулограми проводилося у цих 70 пацієнтів безпосередньо до і після циклів МТ. Згадана тривалість лікування таких пацієнтів звичайно є достатня для подолання гіперкоагуляції, зниження активності гостроти процесу або латентних проявів загострення хвороби і дає змогу обрати подальшу терапевтичну тактику та відкоригувати дозу НГ. Додамо, що всі інші дослідження, в яких вивчали вплив НМГ/НГ на ліпідний спектр крові в гемодіалізованих пацієнтів з патологією нирок [9], проводилися за тією ж схемою, проте в них використовували вочевидь значно нижчі дози цих антикоагулянтів лише для профілактики тромботичних ускладнень під час сеансів гемодіалізу, а тривалість такого лікування була помітно довша. Добре відомо, що інтрадіалізна антикоагуляція є важливим елементом проведення сеансів гемодіалізу. НМГ мають очевидні переваги над НГ за гіполіпемізуючим впливом на різні фракції ліпідів у гемодіалізованих хворих. До речі, у минулому в досліджених нами хворих у процесі терапії було отримано такі самі, але більш виражені результати, що свідчать про сприятливий вплив НМГ на рівень холестерину та тригліцеридів (у 69 і 46% при застосуванні НМГ та в 55,5 і 36,4% при використанні НГ, відповідно) [10].

НМГ сприятливо впливає на ГК таких пацієнтів: нормалізація або зниження рівня креатиніну крові після 10-денного курсу НМГ-МТ спостерігалися у 73,3% хворих. Після такого ж курсу терапії 36 хворих з АГ (легкого ступеня — у 55,5%, помірного/тяжкого — у 44,5%), така ж позитивна динаміка цього симптому була досягнута у 86,1% хворих: нормалізація тиску крові у 50%, а його корекція — у 36,1%. Нормалізація або зниження рівня креатиніну крові після 10-денного курсу послідовної МТ з НГ відзначена значно рідше: у 18,1% ($p < 0,001$). Серед решти 18 пацієнтів з АГ після завершення такого курсу лікування позитивна динаміка спостерігалася у 10 з них (55,5%), отож також рідше, ніж у пацієнтів після терапії НМГ ($p < 0,01$).

Отже, НМГ достовірно переважає НГ за ступенем зниження двох провідних параметрів ХНН: ГК та АГ; при тому обидва ліки нормалізують артеріальний тиск та знижують гіпертензію трохи частіше, ніж модулюють рівень ГК — головний показник функції нирок [11].

Що ж стосується 40 пацієнтів з уперше виявленою ХНН, які включені в дослідження і лікувалися упродовж 20 днів лише НГ (без попереднього

призначення НМГ), то нормалізація рівня креатиніну крові стверджена тільки у третини з них, тимчасове зниження — у 45%, а решта 22,5% цих хворих, які мали стабільну ГК, АГ та анемію, потребували лікування гемодіалізом. Такий режим дозування НМГ/НГ (коригованого за масою тіла) дає змогу диференціювати запально-індуковану (або нашаровану) ХНН від нефросклеротичної її форми (незалежно від морфологічного типу ГН) та є терапією вибору для таких пацієнтів, що дає змогу виокремити серед них 3 групи: а) пацієнти, які не потребують гемодіалізу; б) пацієнти, які в майбутньому потребуватимуть його та в) пацієнти, які вже вимагають лікування гемодіалізом [12, 13].

Очевидно, що запально-індукована та нефросклеротична форми ХНН відрізняються між собою: фармакокінетика різних препаратів гепарину при цих станах також відмінна. Дозування НМГ/НГ при патогенетичному лікуванні хворих на ГП залежить від мети їх призначення (подолання гостроти захворювання або зниження темпів його прогресування), форми та стадії ХНН, конкретного виду гепарину, а також від передбачуваного геморагічного ризику, передусім у хворих із супутніми прокоагулянтними/протромботичними станами та одночасним прийманням антитромбоцитарних препаратів. Неоднакове здовження періоду напіввиведення препаратів НМГ різних фірм потребує проведення регулярного лабораторного контролю ступеня досягнутої антикоагуляції лише у хворих з термінальною ХНН та пацієнтів на гемодіалізі, за наявності тромботичних ускладнень чи позаниркової тромбогенної патології, наприклад, гострого коронарного синдрому, позаяк такі хворі потребують проведення оптимальної антикоагуляції на системному рівні: кровотечі різних локалізацій можуть виникати при таких супутніх захворюваннях тільки при застосуванні НМГ/НГ у фіксованих дозах, незалежних від маси тіла. Анти-Ха активність окремих НМГ позитивно корелює з рівнем кліренсу креатиніну, за винятком препарату інногеп (тінзапарин).

Сьогодні застосування НМГ в апробованих дозах є перспективним методом патогенетичної терапії хворих на ГН (незалежно від його морфологічного типу) з ХНН; воно ефективніше від МТ-НГ. Порушення коагуляційного гемостазу в обстежених стаціонарних хворих не спостерігалися, потреби у проведенні регулярного лабораторного контролю не було.

Що стосується даних інших авторів, то тривале (упродовж 3 років!) проведення НГ-МТ у дозі 12500 МО/день сприяло зниженню кількості пацієнтів (які потребували гемодіалізу) більш як удвічі (18,2% та 42,8%, відповідно), порівняно із хворими, які не лікувалися НГ [14]. Позитивний вплив НМГ на функцію нирок, артеріальний тиск та протеїнурію при їх одночасному застосуванні з кортикостероїдами, імуносупресорами, інгібіторами

АКФ або блокаторами рецепторів ангіотензину підтверджено також у клінічних [15—18] та експериментальних дослідженнях [19].

Основними причинами геморагічних ускладнень у пацієнтів з ХНН, які лікувалися НГ або НМГ-еноксапарином (двічі на день) у високих дозах, були: тривала (упродовж багатьох місяців) антикоагуляція, прогресування ниркової недостатності, жіноча стать пацієнтів [20], призначення НМГ у фіксованих дозах (без урахування маси тіла і лабораторного контролю), супровідні протромботичні стани, а також паралельне призначення їм інших антитромботичних/антитромбоцитарних препаратів [21]. З іншого боку, особливості індивідууму хворих із ХНН також можуть стати причиною виникнення непередбачуваної кумуляції НМГ в організмі та здовження їхньої анти-Ха активності ще до проведення їм лабораторного моніторингу та зниження дози цих препаратів [22].

Що стосується пацієнтів старшого віку (обох статей) з надмірною вагою/ожирінням та нирковою недостатністю, то треба наголосити: на відміну від НГ, який однаковою мірою інгібує фактори Ха і Па (тромбін), НМГ вибірково пригнічують фактор Ха. НГ виводиться з організму печінкою та нирками, а НМГ — тільки нирками, тому зниження кліренсу НМГ зумовлює здовження антикоагулянтного ефекту в організмі. Здатність плазми хворих, яким вводять НМГ, пригнічувати активність фактора Ха, становить „рівень анти-Ха гепарину“, який відображає концентрацію НМГ, наявну в крові, тобто ступінь антикоагуляції. Vazinet A. et al. (2005) повідомили про те, що анти-Ха активність еноксапарину наростає з підвищенням індексу маси тіла (у пацієнтів з ожирінням — на 0,01 МО/мл на кожен kg/m^2) і знижується з підвищенням кліренсу креатиніну (у пацієнтів з ожирінням — на 0,003 МО/мл на кожен мл/хв) [23]. У пацієнтів з вираженою недостатністю нирок спостерігаються вищі мінімальні та максимальні рівні анти-Ха активності НМГ, а також більша частота кровотеч, порівняно із хворими з нормальною функцією нирок (7,5% та 1,2%, відповідно; $p < 0,002$). НМГ не видаляються з плазми під час гемодіалізу або гемофільтрації [24]. Період напіввиведення еноксапарину в жінок довший, ніж у чоловіків (9,2 год. і 6,4 год., відповідно); дозування цього НМГ треба встановлювати на підставі маси тіла пацієнта, рівня креатиніну крові та статі [25]. При призначенні еноксапарину двічі на день (1 мг/кг маси тіла п/ш) хворим з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST та нирковою недостатністю слід зменшувати дозу препарату вже при величині кліренса креатиніну < 50 мл/хв [26]. Безпеки лікування антикоагулянтами пацієнтів похилого віку із хронічною нирковою недостатністю важкого ступеня можна досягти заміною НМГ на НГ при моніторингу рівня антикоагуляції, використання нижчих початкових доз НМГ, а також за допомогою контролю анти-Ха активності НМГ для виявлення можливого передозування цього

препарату [27]. Цільовий рівень анти-Ха активності в різних НМГ різний: кожен НМГ має власний фармакодинамічний та фармакокінетичний профіль [28]. Позаяк моніторингу ефективності різних НМГ за рівнем їхньої анти-Ха активності (що нині вважають „золотим стандартом“ моніторингу) не забезпечує надійних результатів в усіх випадках, Brophy D.F. et al. у 2006 р. запропонували використовувати час генерації тромбіну (TGT) як чутливіший коагулологічний параметр у хворих з термінальною ХНН, котрим проводиться системна антикоагуляція: антикоагулянтний ефект НМГ у таких пацієнтів, визначений за ступенем здовження TGT, є майже на 50% вищий, ніж відповідний ефект, встановлений за анти-Ха активністю [29]. Рівень TGT може бути клінічно ефективним параметром моніторингу антикоагуляції під час терапії НМГ. Зрештою, стандартну методику корекції дози НМГ, що ґрунтується на досягненні рекомендованих максимальних величин анти-Ха активності НМГ (0,1—0,4 МО/мл для профілактики та 0,4—1,1 МО/мл для лікування глибоких тромбозів вен) у пацієнтів із хронічним захворюванням нирок 3—5 ступенів також треба впроваджувати у клінічну практику [30].

Висновки. Чимало запитань, пов'язаних із проблемою призначення гепаринів у сучасній клінічній нефрології, досі не вирішені; існують певні розбіжності в поглядах на застосування гепаринів у хворих із прогресуючою ХНН [31, 32]. Логіка призначення НМГ/НГ пацієнтам з ГП, прискіпливо вивчена, зокрема, і на молекулярному рівні, невиправдано контрастує з усе ще незначною частотою використання цих препаратів у нефрологічній практиці. Суть і причини того полягають передусім у відповідальності лікарів, їхньому небажанні подекуди ризикувати та остраху перед низкою важливих деталей, що торкаються терапевтичної тактики і стратегії цього лікування [33]. Не останнє значення у цьому контексті має доволі висока ціна НМГ. Без сумніву, таке лікування треба ширше впроваджувати сьогодні і в майбутньому, зокрема при нефротичному синдромі [34, 35] — яскраво прокоагулянтній формі патології нирок. У контексті аналізованого терапевтичного підходу сучасним лікарям-нефрологам варто пригадати давню латинську приказку: „*Timor animos et mentes perturbat*“ і не забувати дидактичної сентенції Bourde С., датованої понад 40 років тому: „Обережність при лікуванні антикоагулянтами — це не мати безпечности, а донька легкодухости та некомпетентности“. Отже, і саме в цьому питанні, як і в медичній практиці загалом, доречно закликати: „*Medici contemporanea: medicate Mente, non Medicamente!*“

Література

1. Ковалів Ю. Б. Низькомолекулярні гепарини в терапевтичній нефрології // Гепарин і гепариноїди у клінічній практиці. — Львів, 2003. — С. 216—307.
2. Kincaid-Smith P. Anticoagulants in renal disease // *Am J Med.* — 1969. — Vol. 77. — N 6. — P. 840—844.
3. Oster J. R., Singer I., Fishman L. M. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia // *Am J Med.* — 1995. — Vol. 98. — N 6. — P. 575—586.
4. Gambaro G., Baggio B. Glycosaminoglycans: a new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease // *Nephrol Dial Transplant.* — 1996. — Vol. 11. — N 5. — P. 762—764.
5. Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. Mesangial cell proliferation in long-term streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat and the renoprotective activity of heparin // *Am J Nephrol.* — 1999. — Vol. 19. — N 4. — P. 530—534.
6. Ishikawa Y., Kitamura M. Spontaneous apoptosis of podocytes in isolated glomeruli // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 2008—2013.
7. Vannucchi S., Pasquali F., Chiarugi V. P. Inhibition of BC3H-1 cell growth by heparin is related to decreased mitogenic signalling // *Biochem Biophys Res Commun.* — 1990. — Vol. 170. — N 1. — P. 89—95.
8. Stam F., Guldener C. van, Schalkwijk C. G. Impaired renal function is associated with markers of endothelial dysfunction and increased inflammatory activity // *Nephrol Dial Transplant.* — 2003. — Vol. 18. — N 5. — P. 892—898.
9. Deuber H. J., Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin // *Kidney Int.* — 1991. — Vol. 40. — N 3. — P. 496—500.
10. Kovaliv Y. B., Hayvoronska H., Luts L. Studies on dyslipidemia in low molecular weight heparin-treated nephrotic nondialyzed patients // *Artif Org.* — 1995. — Vol. 19. — N 10. — P. 1039—40.
11. Kovaliv Y. B. Dynamics of arterial hypertension and kidney function during low molecular weight heparin Fraxiparine or conventional heparin monotherapy of glomerulopathy patients // *J Hypertens.* — 1999. — Vol. 17 (Suppl. 3). — P. 248—249.
12. Kovaliv Y. B., Neumayer H. H. Can synthetic glycosaminoglycans be used for slowing down the progression of renal failure and immune-mediated inflammatory lesions in chronic glomerulonephritis? // *J Intern Med.* — 2003. — Vol. 14. — N 1. — P. 66—67.
13. Kovaliv Y. B., Braun C. Renoprotective properties of LMWHs in predialysis and posttransplant patients with nephrotic proteinuria // *Int J Artif Org.* — 2004. — Vol. 27. — N 7. — P. 619.
14. Puccini R., Baicchi U., Aielli V., Paleologo G., Moriconi L., Pasquariello A. et al. Heparin treatment and renal failure progression // XIIIth International Congress of Nephrology (ICN): Proceedings. — Madrid, 1995. — P. 238.
15. Yang X., Chen X., Xu Q. Effects of low-molecular-weight heparin on proliferative glomerulonephritis // *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih.* — 1997. — Vol. 36. — N 11. — P. 731—735.
16. Grčevska L., Polenakovič M. Low-molecular weight heparin in the treatment of patients with advanced glomerulosclerosis // XXXVIth Congress of the European Renal Association (ERA-EDTA): Proceedings. — Madrid, 1999. — P. 119.

17. Zhang H., Ji LZ, Dai ZW. Influence of low-molecular weight heparin on urine interleukin-6 in patients with proliferative glomerulonephritis // *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* — 2001. — Vol. 26. — N 5. — P. 443—444.
18. Ito Y., Kawamura T., Hirano K. Long-term treatment with heparin dramatically reduced massive proteinuria in patients with advanced IgA nephropathy // *Nephrol Dial Transplant.* — 2003. — Vol. 18 (Suppl. 4). — P. 342.
19. Dos Santos A. M., de Oliveira A. V., da Silva Lemos C. C., Mandarin-de-Lacerda C. A., Bregman R. Low molecular weight heparin in the treatment of puromycin-induced nephrosis // *Pathol Res Pract.* — 2006. — Vol. 202. — N 3. — P. 157—163.
20. Thorevska N., Amoateng-Adjepong Y., Sabahi R., Schiopescu I., Salloum A., Muralidharan V. et al. Anticoagulation in hospitalized patients with renal insufficiency. A comparison of bleeding rates with unfractionated heparin vs enoxaparin // *Chest.* — 2004. — Vol. 125. — P. 856—863.
21. Farooq V., Hegarty J., Chandrasekar T., Lamerton E. H., Mitra S., Houghton J. B. et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease // *Am J Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — N 3. — P. 531—537.
22. Von Visger J., Magee C. Low molecular weight heparins in renal failure // *J Nephrol.* — 2003. — Vol. 16. — P. 914—916.
23. Bazinet A., Almanric K., Brunet C., Turcotte I., Martineau J., Caron S. et al. Dosage of enoxaparin among obese and renal impairment patients // *Thromb Res.* — 2005. — Vol. 116. — N 1. — P. 41—50.
24. 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. — N 12. — P. 3192—3206.
25. Hulot J. S., Vantelon C., Urien S., Bouzamondo A., Mahe I., Ankri A. et al. Effect of renal function on the pharmacokinetics of enoxaparin and consequences on dose adjustment // *Ther Drug Monit.* — 2004. — Vol. 26. — N 3. — P. 305—310.
26. Hulot J. S., Montalescot G., Lechat P., Collet J. P., Ankri A., Urien S. Dosing strategy in patients with renal failure receiving enoxaparin for the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // *Clin Pharmacol Therapy.* — 2005. — Vol. 77. — N 6. — P. 542—552.
27. Siguret V., Pautas E., Gouin I. Low molecular weight heparin treatment in elderly subjects with or without renal insufficiency: new insights between June 2002 and March 2004 // *Curr Opin Pulm Med.* — 2004. — Vol. 10. — N 5. — P. 366—370.
28. Gouin-Thibault I., Pautas E., Siguret V. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose // *Drug Safety.* — 2005. — Vol. 28. — N 4. — P. 333—349.
29. Brophy D. F., Martin E. J., Gehr T. W., Best A. M., Paul K., Carr M. E. Jr. Thrombin generation time is a novel parameter for monitoring enoxaparin therapy in patients with end-stage renal disease // *J Thromb Haemost.* — 2006. — Vol. 4. — N 2. — P. 372—376.

30. Arici M., Kocak T., Buyukasik Y., Yilmaz R., Kirkpantur A., Kirazli S. et al. Are low molecular weight heparins (LMWH) appropriately dosed in patients with CKD stage 3 to 5? (abstract) // *Nephrol Dial Transplant*. — 2006. — Vol. 21 (Suppl. 4). — P. 393—394.
31. Hetzel G. R., Sucker C. The heparins: all a nephrologist should know // *Nephrol Dial Transplant*. — 2005. — Vol. 20. — P. 2036—2042.
32. Kovaliv Y. B. Exogenous glycosaminoglycans (GAGs) and renal lesions: what the nephrologist has to know // *World Congress of Nephrology (WCN): Book of Abstracts*. — Rio de Janeiro (Brazil), 2007. — P. 330.
33. Mahe I., Aghassarian M., Drouet L., Dit-Sollier C. B., Lacut K., Heilmann J. J., Mottier D., Bergmann J. F. Tinzaparin and enoxaparin given at prophylactic dose for eight days in medical elderly patients with impaired renal function: a comparative pharmacokinetic study // *Thromb Haemost*. — 2007. — Vol. 97. — N 4. — P. 581—586.
34. Kovaliv Y. B. Monotherapie consecutiva mit niedrigmolekularen und konventionellen Heparinen in der pathogenetischen Behandlung der Kranken mit primarem nephrotischen Syndrom — Studium comparativum // *Haemostaseologie*. — 2005. — Vol. 25. — N 1. — P. 62.
35. Kovaliv Y. B. Conventional (CH) and LMWH-heparins in predialysis CKD-nephrotic syndrome (NS) patients and HD-treated patients — a comparative study // *Hemodialysis Int*. — 2008. — Vol. 12. — N 1. — P. 130.
36. Kovaliv Y. B. Glycosaminoglycans (GAGs) and chronic renal failure (CRF): basic and clinical aspects. Lecture theses//XVIII Danube Symposium of Nephrology in conjunction with I Congress of Serbian and Montenegro Society of Nephrology: Abstract Book. — Novi Sad (Serbia), 2006. — P. 2.

Yuriy B. KOVALIV

**NATURAL AND SYNTHETIC GLYCOSAMINOGLYCANS
AND KIDNEY FUNCTION: MODERN CHALLENGES**

To date, the issue of applying conventional heparin and its low molecular weight (fractionated) forms in nephrological practice remains controversial with regards to its application, dosage of drugs (either in the form of monotherapy or as a component of combined treatment), duration of management and the need for coagulologic monitoring. Especially it is true for patients with chronic renal failure and concomitant procoagulative comorbidities.

We have summarized our 13-year experience in pathogenetic treatment of more than 160 in-patients with glomerulonephritis/glomerulopathy, giving low molecular weight and conventional heparin in two 10-day monotherapy courses. It is sufficient to fight hypercoagulation and control the activity of the acute process or a long-term manifestation of disease exacerbation. Patients were given clinical examination and they underwent detailed laboratory (biochemical, coagulologic and immunologic) investigations directly before and after the aforementioned courses. The obtained data have been analyzed from statistical point of view.

LMWH has evident advantages over CH in the conventional treatment of patients with glomerulonephritis (regardless of its morphologic form) suffering from chronic renal failure of II-IV stages and concomitant arterial hypertension (mild and moderate/severe). Pathogenetic use of conventional heparin (given during 20-day courses) with such patients allows us to distinguish those requiring additional non-operative treatment from those who need “invasive” therapies (hemodialysis).

Dosage-administered LMWH treatment is a special procedure for pathogenetic management of patients with glomerulonephritis suffering from chronic renal failure of the above stages. It is more effective treatment than conventional heparin monotherapy, since no drug monitoring is required.