

Далтепарин: лечение и профилактика тромбозов у детей

П.В. Свири^{1, 2}, Л.Е. Ларина²

Адрес для переписки: Павел Вячеславович Свирин, pavel_svirin@inbox.ru

Анализ публикаций по далтепарину и другим низкомолекулярным гепаринам показывает, что, несмотря на их длительное применение в педиатрической практике, проведено небольшое количество исследований, посвященных эффективности, безопасности, подбору доз и методам контроля терапии этими препаратами. Вместе с тем имеющиеся данные свидетельствуют об эффективности и безопасности низкомолекулярных гепаринов, в частности далтепарина натрия (препарата Фрагмин®), у детей, но требуется контролируемый индивидуальный подбор дозы.

Ключевые слова: тромбоз, антагонисты витамина К, низкомолекулярные гепарины, нефракционированный гепарин, далтепарин

Тромбозы у детей встречаются реже, чем у взрослых. По данным немецких авторов, частота венозных тромбозов у новорожденных составляет 5,1 на 100 000 живых новорожденных в год. У детей более старшего возраста этот показатель снижается примерно в пять раз, а в пубертатном периоде наблюдается еще один пик заболеваемости тромбозами [1–4]. Как правило, у детей тромбозы осложняют течение тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, пороков развития сердца и сосудов. Реже тромбозы становятся следствием генетически обусловленного дефицита естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), приема ряда препаратов или антифосфолипидного синдрома. Не исключены и другие причины. В частности, тромбоз может быть идиопатическим. К важнейшим триггерам развития тромбоза относятся установка внутривенного катетера. Чем дольше катетер находится в вене, тем выше риск развития тромбоза [3, 4].

В качестве препаратов первого ряда для лечения тромбозов используются гепарины. Применение нефракционированного гепарина (НФГ) ограничено сроками (не более трех-четырёх недель) и необходимостью проведения непрерывной внутривенной инфузии. Последнее обстоятельство привязывает пациента к лечебному учреждению и вынуждает его соблюдать постельный режим. Согласно существующим рекомендациям минимальная длительность терапии венозных тромбозов – шесть недель. По истечении данного срока НФГ необходимо менять на другие антикоагулянты [5]. Обычно препаратами выбора для лечения острого тромбоза у детей становятся антагонисты витамина К (АВК) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Последние имеют несколько преимуществ. Во-первых, в отличие от АВК НМГ нечувствительны к ряду внешних факторов (состав пищи, сопутствующие инфекционные заболевания), не требуют постоянного лабораторного контроля. Во-вторых, эффективность НМГ, применяемых подкожно один-два раза

в день, не уступает эффективности непрерывной инфузии НФГ [5]. Одним из первых препаратов НМГ, использованных у детей в нашей стране, стал далтепарин. О чем свидетельствует анализ литературы, посвященной применению у детей НМГ и далтепарина? Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что за период активного использования НМГ в педиатрической практике проведено небольшое количество исследований. Метаанализ исследований эффективности и безопасности НМГ у детей, проведенный в 2011 г., показал, что во всех доступных на тот момент исследованиях участвовало всего 1433 ребенка (в метаанализ не включались отдельные описания). Далтепарину посвящено только три исследования (общее количество участников менее 100) [6]. Дозирование, фармакодинамика и фармакокинетика далтепарина у взрослых пациентов изучены хорошо [7]. Необходимо оценить эти показатели у детей. Далтепарин – натриевая соль деполимеризованного гепарина со средней молекулярной массой 5,7 кДа. В отличие от НФГ, который связывается с антитромбином в равной мере и ингибирует активированный фактор свертывания крови II (фIIa) и активированный фактор X (фXa), НМГ, в частности далтепарин, преимущественно ингибирует фXa. Соотношение активности ингибирования фXa и фIIa у далтепарина – 2,5:1 [7]. Как показали результаты анализа, выполненного у взрослых здоровых добровольцев, пик концентрации препарата достигается спустя примерно четыре часа после подкожного введения, период полувыведения далтепарина при внут-



ривенном введении – около двух часов, при подкожном – от трех до пяти часов. Интересно, что анти-тромботическая активность препарата при внутривенном введении сохраняется более длительное время, чем его концентрация, измеренная в тесте анти-Ха-активности: $T_{1/2}$ анти-тромботической активности у взрослых – от 5 до > 8 часов, тогда как $T_{1/2}$ анти-Ха-активности – от 1,6 до 2,4 часа [7].

Первый анализ фармакокинетики НМГ (эноксапарина) у детей был опубликован в 2006 г. Группа наблюдения включала 19 детей в возрасте менее двух месяцев [8]. В последующие годы были опубликованы данные фармакокинетического анализа тинзапарина, ревипарина и надропарина у детей [9–13]. В публикациях данные о пике активности приведены только для тинзапарина. По разным оценкам, пик наступает через 2,2–4,3 часа после подкожного введения препарата. Для далтепарина таких данных найти не удалось. В большинстве исследований эффективности НМГ, в частности далтепарина, использовались фиксированные дозы независимо от массы тела и возраста пациента. В конце 2014 г. были опубликованы предварительные результаты исследования Kids-DOTT, которое продолжается в настоящее время в нескольких американских центрах [14]. Задачи исследования: определение оптимальных доз, эффективности и безопасности терапии тромбозов далтепаринном у детей. Группу наблюдения составили 18 детей с острыми венозными тромбозами в возрасте от 0 до < 21 года. Все пациенты получали препарат два раза подкожно. Начальные разовые дозы зависели от возраста:

- ✓ до одного года (трое пациентов) – 150 ед/кг;
- ✓ от одного года до 12 лет (семь пациентов) – 125 ед/кг;
- ✓ старше 12 лет (восемь пациентов) – 100 ед/кг.

В дальнейшем проводили лабораторный контроль с коррекцией дозы. Использовали тест анти-Ха-активности в пробах, взятых через 4–6 часов после подкожного введения далтепарина (препарат Фрагмин®). Целевые значения достигли

0,5–1,0 ед/мл. После коррекции средняя доза составила:

- ✓ у грудных детей – 180 ед/кг (в среднем 146–181 ед/кг);
- ✓ детей от одного года до 12 лет – 125 ед/кг (101–175 ед/кг);
- ✓ детей старше 12 лет – 100 ед/кг (91–163 ед/кг).

Обращает на себя внимание значительный индивидуальный разброс целевых значений. Предварительно можно сказать, что неконтролируемое лечение детей НМГ, в частности далтепаринном, может быть неэффективным.

Анализ особенностей фармакокинетической кривой у детей в зависимости от возраста до настоящего времени не опубликован. Однако с практической точки зрения важнее сравнить эффективность различных схем терапии.

Сравнительное исследование, которое позволило бы ответить на вопрос, какая терапевтическая схема наиболее эффективна у детей в разных ситуациях, не проводилось. Клинические рекомендации по этому вопросу адаптированы исходя из терапевтической практики и результатов исследований с участием взрослых пациентов [5, 7]. Метаанализ результатов исследований, проведенный С. Bidlingmaier и соавт. [6], показал только относительно высокую частоту значимых кровотечений (6,5% против 1,8%) у детей, получавших НМГ два раза в сутки, по сравнению с теми, кто принимал его однократно. В клинических рекомендациях сказано, что с терапевтической целью далтепарин вводится каждые 12 часов, а с профилактической – один-два раза в сутки. Эта схема основана на фармакокинетических особенностях далтепарина [5, 7].

Эффективность и безопасность далтепарина у детей проанализированы N. Nohe и соавт. в 1999 г. [15]. Под наблюдением находилось 48 детей. В целях первичной профилактики препарат получали десять пациентов (восемь с карциномой, дефицитом протеина С, ожирением и двое после хирургического лечения пороков сердца). Они составляли первую группу. Восемь пациентов второй группы принимали препарат с целью профилак-

тики рецидива после тромболизиса. Пяти пациентам из третьей группы препарат назначили для лечения тромбоза после неэффективного тромболизиса, 23 больным четвертой группы – для лечения тромбоза (у троих – артериальный тромбоз, у 19 – венозный). Доза препарата подбиралась в тесте анти-Ха-активности. Целевые значения при профилактике составляли 0,2–0,4 ед/мл, при лечении тромбоза 0,4–1,0 ед/мл. Терапия продолжалась от трех до шести месяцев.

Согласно полученным результатам в первой группе тромбозов не наблюдалось. У всех пациентов второй группы сохранялась или улучшалась проходимость сосудов. В третьей группе терапия далтепаринном не привела к реканализации ни у одного пациента. В четвертой группе у семи пациентов (у одного артериальный тромбоз, у шести – венозный) произошла полная реканализация, у семи (у одного артериальный тромбоз, у шести – венозный) – частичная, у девяти (у двоих артериальный тромбоз, у семи – венозный) реканализация не наблюдалась. У двух пациентов имели место незначительные кровотечения, которые прекратились после снижения дозы препарата. Не зафиксировано ни одного случая гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

У. Inamo и соавт. изучали эффективность применения далтепарина в комплексе лечения детей с болезнью Кавасаки [16]. Пациенты получали далтепарин 75 ед/кг в сутки в виде непрерывной инфузии наряду с внутривенным иммуноглобулином и ацетилсалициловой кислотой. Как продемонстрировали результаты, применение далтепарина позволило уменьшить дозы внутривенного иммуноглобулина и предотвратить поражение коронарных артерий у 97,3% пациентов. Осложнений, связанных с применением далтепарина, не отмечено.

Других статистически значимых данных об эффективности и частоте геморрагических осложнений при использовании далтепарина у детей нам найти не удалось. Еще один важный аспект, возникающий при использовании НМГ

недидия

у детей, – удобство дозирования. Выпускаемые препараты рассчитаны на применение у взрослых пациентов. Для детей с массой тела менее 20–25 кг необходимо отбирать часть содержимого флакона. Часто приходится разводить препарат. Анализ стабильности далтепарина при его разведении физиологическим раствором [17] свидетельствует, что

разведенный в 10 раз далтепарин хранится четыре недели при температуре 4 °С. Последующий анализ показал стабильность анти-Ха-активности в сохраненном препарате. Таким образом, анализ публикаций по далтепарину и другим НМГ показывает, что, несмотря на их длительное применение в педиатрии, выполнено очень мало иссле-

дований, посвященных эффективности, безопасности, подбору доз и методам контроля терапии этими препаратами. Имеющиеся данные позволяют говорить об эффективности и безопасности НМГ, в частности далтепарина натрия (препарата Фрагмин®), у детей, но требуется контролируемый индивидуальный подбор дозы. ✪

Литература

1. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients // *Thromb. Haemost.* 1995. Vol. 74. № 1. P. 415–425.
2. Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood // *Blood.* 1992. Vol. 80. № 8. P. 1998–2005.
3. Nowak-Göttl U., Kosch A., Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children // *Thromb. Haemost.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 464–474.
4. Nowak-Göttl U., Kurnik K., Krümpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young // *Hamostaseologie.* 2008. Vol. 28. № 1–2. P. 16–20.
5. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. e737S–801S.
6. Bidlingmaier C., Kenet G., Kurnik K. et al. Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies // *Semin. Thromb. Hemost.* 2011. Vol. 37. № 7. P. 814–825.
7. Pineo G.F., Hull R.D. Dalteparin sodium // *Expert Opin. Pharmacother.* 2001. Vol. 2. № 8. P. 1325–1337.
8. Massicotte P., Adams M., Marzinotto V. et al. Low-molecular-weight heparin in pediatric patients with thrombotic disease: a dose finding study // *J. Pediatr.* 1996. Vol. 128. № 3. P. 313–318.
9. Punzalan R.C., Hillery C.A., Montgomery R.R. et al. Low-molecular-weight heparin in thrombotic disease in children and adolescents // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2000. Vol. 22. № 2. P. 137–142.
10. Massicotte P., Julian J.A., Marzinotto V. et al. Dose-finding and pharmacokinetic profiles of prophylactic doses of a low molecular weight heparin (reviparin-sodium) in pediatric patients // *Thromb. Res.* 2003. Vol. 109. № 2–3. P. 93–99.
11. Laporte S., Mismetti P., Piquet P. et al. Population pharmacokinetic of nadroparin calcium (Fraxiparine) in children hospitalised for open heart surgery // *Eur. J. Pharm. Sci.* 1999. Vol. 8. № 2. P. 119–125.
12. Kuhle S., Massicotte P., Dinyari M. et al. Dose-finding and pharmacokinetics of therapeutic doses of tinzaparin in pediatric patients with thromboembolic events // *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 94. № 6. P. 1164–1171.
13. Trame M.N., Mitchell L., Krümpel A. et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. № 9. P. 1950–1958.
14. O'Brien S.H., Kulkarni R., Wallace A. et al. Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism // *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12. № 11. P. 1822–1825.
15. Nohe N., Flemmer A., Rümmler R. et al. The low molecular weight heparin dalteparin for prophylaxis and therapy of thrombosis in childhood: a report on 48 cases // *Eur. J. Pediatr.* 1999. Vol. 158. Suppl. 3. P. S134–139.
16. Inamo Y., Saito K., Hasegawa M. et al. Effect of dalteparin, a low-molecular-weight heparin, as adjunctive therapy in patients with Kawasaki disease: a retrospective study // *BMC Pediatr.* 2014. Vol. 14. № 27.
17. Goldenberg N.A., Jacobson L., Hathaway H. et al. Anti-Xa stability of diluted dalteparin for pediatric use // *Ann Pharmacother.* 2008. Vol. 42. № 4. P. 511–515.

Dalteparin: Treatment and Prevention of Thrombosis in Children

P.V. Svirin^{1,2}, L.Ye. Larina²

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Pavel Vyacheslavovich Svirin, pavel_svirin@inbox.ru

By analyzing available publications on dalteparin and other lower-molecular weight heparins it was demonstrated that despite they have been long-term used in pediatric practice, however, few studies were dedicated to assess their efficacy, safety, dose selection and control after therapy. At the same time, current data evidence about efficacy and safety of the lower-molecular weight heparins, particularly sodium dalteparin (Fragmin®) in children, but it is necessary to perform a controlled individualized dose selection.

Key words: thrombosis, vitamin K antagonists, lower-molecular weight heparins, unfractionated heparin, dalteparin