

## Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики

П.В. Свири<sup>1,2</sup>, Л.Е. Ларина<sup>2</sup>, П.А. Жарков<sup>3</sup>, А.А. Казанкова<sup>1</sup>, В.Ю. Петров<sup>1</sup>, И.Н. Лаврентьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>3</sup>ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контакты:** Павел Вячеславович Свири [pavel\\_svirin@inbox.ru](mailto:pavel_svirin@inbox.ru)

Приведен анализ результатов применения далтепарина натрия (препарата Фрагмин®) для профилактики и лечения тромбозов различной локализации у 62 детей. Оценены средние относительные дозы в зависимости от возраста пациентов, эффективность применения и безопасность препарата; необходимость индивидуального контролируемого подбора дозы.

**Ключевые слова:** тромбоз, низкомолекулярные гепарины, далтепарин натрия, Фрагмин®, нефракционированный гепарин

DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-61-65

### Pediatric thrombosis: application of dalteparin for treatment and prevention

P.V. Svirin<sup>1,2</sup>, L.E. Larina<sup>2</sup>, P.A. Zharkov<sup>3</sup>, A.A. Kazankova<sup>1</sup>, V.Yu. Petrov<sup>1</sup>, I.N. Lavrentyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Morozov Children's Hospital; 1/9 4<sup>th</sup> Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;

<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia;

1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev,

Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia

The analysis of the results of dalteparin sodium (Fragmin®) application for the prevention and treatment of thrombosis of various biodisposition in 62 children has been given. The average relative dose depending on the age of the patient, the effectiveness of application and the drug's safety; the need to select individually controlled doses has been evaluated.

**Key words:** thrombosis, low-molecular heparins, dalteparin sodium, Fragmin®, unfractionated heparin

### Введение

История изучения тромбозов у детей насчитывает более 100 лет. Первая, найденная нами, статья была опубликована в 1901 г. [1]. В статье приведено описание первичного тромбоза церебральных вен и синусов у 4 детей. С этого времени все больше внимания уделяется диагностике и лечению педиатрических тромбозов. Несмотря на солидный срок изучения, до настоящего времени диагностика и лечение детских тромбозов представляют серьезную проблему для врачей. Одной из причин этого является невысокая заболеваемость тромбозами у детей. По данным немецких авторов, у новорожденных заболеваемость венозными тромбозами составляет  $5,1 \times 10^5$  в год. У детей старшего возраста она снижается примерно в 5 раз, а в пубертатном периоде возникает еще 1 пик [2–5]. Чаще всего у детей тромбозы развиваются в связи с обезвоживанием, инфекционными, онкологическими заболеваниями, пороками развития сердца и сосудов. Другими значимыми факторами развития тромбоза являются дефицит

естественных антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S), антифосфолипидный синдром, протромботические мутации (мутация гена фактора V Лейден, гена фактора II G20210A, гена метилентетрагидрофолатредуктазы) и прием некоторых лекарств (L-аспарагиназа, эстрогены и другие стероидные гормональные препараты и проч.). В некоторых случаях тромбозы могут быть идиопатическими. Важнейшим триггером развития тромбоза является установка внутривенного катетера; при этом, чем дольше катетер находится в вене, тем выше риск развития тромбоза [4, 5]. К сожалению, большинство этих фактов не имеют прогностической ценности и не позволяют решать вопросы первичной профилактики тромбозов. Исключение составляет использование искусственных протезов клапанов сердца, при которых постоянное применение антагонистов витамина К (АВК) является обязательным.

Если сравнить возможности консервативного лечения тромбозов у детей и взрослых, становится очевидным, что педиатры отстают от терапевтов примерно

на 20 лет. Только 2 группы препаратов прошли полноценные испытания у детей, это нефракционированные гепарины (НФГ) и АВК. Обе группы имеют значимые недостатки. Применение НФГ лимитировано сроками (не более 3–4 нед) и необходимостью проводить непрерывную внутривенную инфузию. Последнее обстоятельство привязывает пациента к лечебному учреждению и вынуждает его соблюдать постельный режим. Однако, по существующим рекомендациям, минимальная длительность терапии венозных тромбозов – 6 нед [6]. Недостатками АВК являются сложность подбора дозы, необходимость постоянного лабораторного контроля и чувствительность к многим факторам внешней среды, в том числе – к составу пищи и инфекционным заболеваниям.

Одним из вариантов терапии у взрослых пациентов является применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ). У последних, по сравнению с АВК и НФГ, есть несколько преимуществ. В отличие от АВК, НМГ не чувствительны к целому ряду внешних факторов, не требуют постоянного лабораторного контроля и, наконец, они могут применяться подкожно 1–2 раза в день с таким же эффектом, как непрерывная инфузия НФГ [6]. Эти и другие преимущества НМГ заставили педиатров, несмотря на отсутствие масштабных клинических испытаний, применять их в клинической практике. Одним из первых препаратов НМГ, применение которых у детей стало возможным в нашей стране, является далтепарин натрия, и большая часть детей в нашем лечебном учреждении получала именно этот препарат.

При анализе литературы, посвященной использованию далтепарина натрия в частности и НМГ в целом у детей, обращает на себя внимание тот факт, что за период активного использования НМГ в педиатрической практике количество проведенных исследований ничтожно мало. Метаанализ исследований эффективности и безопасности НМГ у детей, проведенный в 2011 г. показал, что на тот момент во все доступные авторам исследования были включены только 1433 ребенка (в метаанализ не вошли отдельные описания). Из них далтепарину натрия было посвящено всего 3 исследования с общим числом участников – менее 100 детей [7].

Какие же основные вопросы возникают в связи с применением далтепарина натрия в частности и НМГ в целом?

#### **Фармакодинамика и фармакокинетика далтепарина натрия**

У взрослых пациентов эти вопросы изучены достаточно хорошо [8]. Информация по его применению у детей крайне ограничена. Для далтепарина натрия такие данные недоступны. Известно, что НМГ и, в частности далтепарин натрия, преимущественно ингиби-

руют X-активированный фактор свертывания. Конкретно у далтепарина натрия соотношение активности ингибирования X-активированного фактора свертывания и фактора  $\text{IIa} = 2,5:1$  [8]. Результаты анализа, выполненного у взрослых здоровых добровольцев, показывают, что пик концентрации препарата при подкожном введении составляет около 4 ч, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) далтепарина натрия при внутривенном введении – около 2 ч, а при подкожном – от 3 до 5 ч. Антитромботическая активность далтепарина натрия при внутривенном введении сохраняется дольше, чем его концентрация, измеренная в тесте анти-Xa-активности:  $T_{1/2}$  антитромботической активности, измеренной у взрослых, составляет от 5 до  $> 8$  ч, тогда как  $T_{1/2}$  анти-Xa-активности – от 1,6 до 2,4 ч [8]. Первый анализ фармакокинетики НМГ (эноксапарина натрия) у детей был опубликован в 2006 г., а группа наблюдения включала 19 детей младше 2 месяцев [9]. В последующие годы были опубликованы данные о фармакокинетическом анализе тинзапарина, ревипарина и надропарина у детей [10–14]. В имеющихся публикациях только для тинзапарина приведены сведения о пике активности, который, по разным данным, наступает в интервале 2,2–4,3 ч после подкожного введения препарата. Для далтепарина натрия таких данных найти не удалось.

Большая часть исследований эффективности НМГ, и, в частности далтепарина натрия, проходила с использованием фиксированных доз независимо от массы тела и возраста пациента. В конце 2014 г. были опубликованы предварительные результаты проводимого в настоящее время в нескольких Американских центрах исследования Kids-DOTT [15]. Задачи исследования: определение оптимальных доз, эффективности и безопасности терапии тромбозов далтепарином натрия у детей. Группу наблюдения составили 18 детей с острыми венозными тромбозами в возрасте от 0 до  $< 21$  года. Все пациенты получали препарат 2 раза подкожно. Начальные разовые дозы зависели от возраста и составили: у детей до 1 года – 150 ЕД/кг, у детей от 1 года до 12 лет – 125 ЕД/кг, а старше 12 лет – 100 ЕД/кг. В дальнейшем проводился лабораторный контроль с коррекцией дозы. Использовали тест анти-Xa-активности в пробах, взятых через 4–6 ч после подкожного введения далтепарина натрия (Фрагмина). Целевые значения составили 0,5–1,0 ЕД/мл. После коррекции дозы получены следующие итоговые значения:

- у грудных детей средняя доза составила 180 ЕД/кг (интервал – 146–181);
- у детей от 1 года до 12 лет средняя доза составила 125 ЕД/кг (интервал – 101–175);
- у детей старше 12 лет средняя доза была 100 ЕД/кг (интервал – 91–163).

В полученных результатах виден большой индивидуальный разброс целевых значений. Предварительно можно сказать, что неконтролируемое лечение детей

НМГ, в частности далтепарином натрия, может быть неэффективно.

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.

К сожалению, не проводилось сравнительного исследования, отвечающего на вопрос: какая терапевтическая схема более эффективна у детей в различных ситуациях. Имеющиеся клинические рекомендации по этому вопросу адаптированы из терапевтической практики и результатов исследований на взрослых пациентах [6, 8]. Метаанализ результатов исследований, проведенный группой авторов [7], показал только относительно большую частоту значимых кровотечений (6,5 % против 1,8 %) у детей, получавших НМГ 2 раза в сутки, по сравнению с теми, кто получал его однократно. В клинических рекомендациях указано, что с терапевтической целью далтепарин натрия вводится каждые 12 ч, а с профилактической целью — 1–2 раза в сутки. Эта схема основана на фармакокинетических особенностях далтепарина натрия [6, 8].

Эффективность и безопасность применения далтепарина натрия у детей была проанализирована группой авторов в 1999 г. [16]. Всего наблюдали 48 детей. Десять из них получали препарат для первичной профилактики: 8 — карцинома, дефицит протеина С, ожирение и 2 — после хирургического лечения пороков сердца (1-я группа); еще 8 — с целью профилактики рецидива после тромбоза (2-я группа); 5 — для лечения тромбоза после неэффективного тромбоза (3-я группа) и 25 — для лечения первичного тромбоза (4-я группа). Доза препарата подбиралась в тесте анти-Ха-активности. Целевые значения при профилактике были 0,2–0,4 ЕД/мл, при лечении тромбоза — 0,4–1,0 ЕД/мл. Длительность терапии составила от 3 до 6 мес. Полученные результаты: в 1-й группе тромбозов не было; во 2-й группе у всех пациентов сохранялась или улучшалась проходимость сосудов; в 3-й группе терапия далтепаринном натрия не привела к реканализации ни у одного из пациентов; в 4-й группе у 7 детей (1 — артериальный, 6 — венозный) произошла полная реканализация, у 7 (1 — артериальный, 6 — венозный) — частичная, у 9 (2 — артериальный и 7 — венозный) реканализации не произошло; у 1 ребенка с легочной веноокклюзивной болезнью произошла реканализация, а у ребенка с первичной легочной гипертензией улучшились функциональные показатели. У 2 детей наблюдались незначительные кровотечения, которые прекратились после снижения дозы препарата. Ни у одного больного из группы не было гепарин-индуцированной тромбоцитопении.

Другая группа авторов изучала эффективность применения далтепарина натрия в комплексе лечения де-

тей с болезнью Kawasaki [17]. Пациенты получали далтепарин натрия 75 ЕД/кг/сут в виде непрерывной инфузии наряду с внутривенным иммуноглобулином и ацетилсалициловой кислотой. Результаты показали, что применение далтепарина натрия позволило уменьшить дозы внутривенного иммуноглобулина и предотвратить поражение коронарных артерий у 97,3 % пациентов. Осложнений, связанных с применением далтепарина натрия, в изучаемой группе пациентов отмечено не было.

Других статистически значимых данных об эффективности и частоте геморрагических осложнений при применении далтепарина натрия у детей нам найти не удалось.

Еще один важный аспект, возникающий при использовании НМГ у детей, — удобство дозирования. Имеющиеся формы выпуска препаратов рассчитаны на применение у взрослых пациентов. Для детей с массой тела менее 20–25 кг необходимо отбирать часть содержимого флакона, при этом часто приходится разводить препарат. Анализ стабильности далтепарина натрия при его разведении физиологическим раствором проведен группой авторов в 2008 г. [18]. Разведенный в 10 раз далтепарин натрия хранился 4 нед при температуре 4 °С. Последующий анализ показал стабильность анти-Ха-активности в сохраненном препарате.

Учитывая недостаточную информацию о применении далтепарина натрия у детей, мы проанализировали результаты лечения наших пациентов.

**Целью работы** было проанализировать эффективность, безопасность и фармакокинетику далтепарина натрия при лечении и профилактике тромбозов у детей.

#### Материалы и методы

Всего с 2004 по 2014 г. мы наблюдали 101 пациента, получавшего далтепарин натрия для лечения или профилактики тромбозов. Сорок из них исключены из анализа в связи с недостатком информации. Проанализировали истории болезни 61 ребенка.

Для диагностики тромбоза всем пациентам выполнялись ультразвуковая доплерография, дуплексное сканирование сосудов, компьютерная томография (КТ), КТ-ангиография или магнитно-резонансная томография.

Для оценки эффективности проводилась повторная визуализация тромба в период 4–6 нед от начала терапии, 2,5–3 мес, 6 мес  $\pm$  1 мес и в сроки более 6 мес. Срок катамнеза составил от 1 до 3 лет.

Далтепарин натрия применялся как первый препарат или после кратковременного лечения НФГ. Помимо терапии далтепаринном натрия детям с низкими значениями антитромбина III проводилась заместительная терапия этим препаратом. Всем детям проводился подбор дозы далтепарина натрия в тесте анти-Ха-активности. Образцы отбирались в интервале 4–5 ч

после подкожного введения. Целевые значения при лечении тромбоза были 0,5–1,0 ЕД/мл, при профилактике — 0,2–0,4 ЕД/мл.

Для оценки безопасности анализировали: количество тромбоцитов, частоту и тяжесть геморрагических осложнений в соответствии с критериями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH).

### Результаты и обсуждение

Было проанализировано распределение пациентов по возрасту на момент развития тромбоза (табл. 1).

Таблица 1. Возраст развития тромбоза

Возраст	Число детей
До 1 месяца, включая интранатальный	21
> 1–6 месяцев	9
> 6–12 месяцев	6
> 12 месяцев — 5 лет	9
6–13 лет	7
14–17 лет	9

Возрастной состав пациентов исследуемой группы приблизительно соответствует статистическим данным заболеваемости тромбозами с явным преобладанием детей первого месяца жизни.

В табл. 2 дана характеристика локализации тромбозов у детей наблюдаемой группы.

Таблица 2. Локализация тромбоза

Локализация	Число пациентов
Периферические вены: <i>всего</i>	33
в том числе катетер-ассоциированные осложнившиеся тромбозом легочной артерии	28
Нижняя полая вена, верхняя полая вена	2
Внутричерепные венозные синусы	4
Почечные вены	9
Воротная вена	2
Периферические и коронарные артерии	5
Внутрисердечные тромбы	3
Ишемические инсульты	7
	2

**Примечание.** У 4 детей было по 2 тромба различной локализации.

Из табл. 2 видно, что в нашей группе пациентов были представлены почти все локализации тромбозов. Наиболее часто мы лечили тромбозы периферических

вен, реже — внутричерепных венозных синусов. Остальные локализации встречались значительно реже.

Была проанализирована зависимость относительной терапевтической дозы от возраста пациента (табл. 3).

У детей первого месяца жизни относительная доза была несколько выше, однако достоверная разница отмечалась только по сравнению с пациентами в возрасте 6–13 лет. В целом во всех группах индивидуальный разброс целевых значений был достаточно высок. Наши данные несколько отличаются от приведенных выше результатов исследования S.H. O'Brien et al. В частности, у детей грудного возраста в нашей группе относительные дозы оказались несколько ниже. Возможная причина этого — применение нами у части детей этой группы препаратов антитромбина III. Однако разброс значений видимо не отличается от результатов, полученных вышеуказанными исследователями.

Таблица 3. Зависимость относительной дозы далтепарина натрия от возраста пациента

Возрастные группы (n)	Относительная доза (среднее значение ± среднее отклонение), ЕД/кг	Интервал (минимум—максимум), ЕД/кг
До 1 месяца (21)	133 ± 20	105–170
1–6 месяцев (9)	123 ± 16	104–171
6–12 месяцев (6)	120 ± 17	98–168
12 месяцев–5 лет (9)	127 ± 16	106–185
6–13 лет (7)	109 ± 5	99–120
14–17 лет (9)	119 ± 21	63–187

Эффективность терапии тромбоза оценивалась путем визуализации тромба (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность лечения тромбоза

Эффективность	Число пациентов (%)
Полная реканализация: <i>всего</i>	31 (54,4)
до 6 нед	9
до 3 мес	9
до 6 мес	3
6 мес — 3 года	2
Частичная реканализация	23 (40,3)
Отсутствие реканализации	3 (5,3)
<i>Всего</i>	57 (100,0)
Не прибыли на катамнез (нельзя оценить)	4

Более чем у 50 % детей была достигнута полная реканализация тромбированного сосуда. Частичной реканализации удалось добиться у 40,3 %. Только у 5,3 %

пациентов терапия была неэффективной. Однозначная оценка результатов терапии невозможна из-за различных сроков начала лечения и локализации тромбоза. Более детальный анализ с учетом этих факторов затруднен в связи с небольшой выборкой. Тем не менее можно сказать, что у 94,7 % пациентов нам удалось избежать серьезных последствий, связанных с посттромботическим синдромом или персистенцией тромбоза.

### Безопасность терапии

Ни у одного из детей не было зафиксировано тромбоцитопении. Ни одного случая тяжелого кровотечения в нашей группе пациентов не отмечено. Легкие кровотечения наблюдались у 15 пациентов, получавших терапевтические дозы Фрагмина: кратковременные носовые кровотечения, кожный гемосиндром в виде экхимозов. Во всех случаях кровотечения останавливались самостоятельно и не требовали кор-

рекции дозы далтепарина натрия или применения протамина сульфата.

Таким образом, имеющиеся литературные данные и результаты анализа собственных наблюдений позволяют сделать несколько выводов.

Во-первых, есть основания полагать, что далтепарин натрия — относительно безопасный и эффективный препарат для лечения тромбозов у детей любого возраста.

Во-вторых, очевидна необходимость индивидуального подбора доз препарата.

В-третьих, с учетом имеющихся данных можно рекомендовать начальные дозы далтепарина натрия. У детей первого месяца жизни можно начинать с дозы 130–150 ЕД/кг, у детей более старшего возраста — со 120 ЕД/кг.

В-четвертых, очевидна необходимость проведения многоцентрового клинического испытания препарата у детей всех возрастных групп для более точной оценки эффективных доз и безопасности далтепарина натрия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Fisher T. Four Cases of Primary Thrombosis of Cerebral Veins and Sinuses in Children. *Br Med J* 1901;2(2114):9–12.
2. Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to thromboembolic complications in pediatric patients. *Thromb Haemost* 1995;74(1):415–25.
3. Andrew M., Vegh P., Johnston M. et al. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood* 1992;80(8):1998–2005.
4. Nowak-Gottl U., Kosch A., Schlegel N. Thromboembolism in newborns, infants and children. *Thromb Haemost* 2001;86(1):464–74.
5. Nowak-Gottl U., Kurnik K., Krumpel A., Stoll M. Thrombophilia in the young. *Hamostaseologie* 2008;28(1–2):16–20.
6. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141: e737S–e801.
7. 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;37(7):814–25.
8. Pineo G.F., Hull R.D. Dalteparin sodium. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(8): 1325–37.
9. 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;128(3):313–8.
10. 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;22(2):137–42.
11. 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;109(2–3):93–9.
12. 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;8(2):119–25.
13. 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;94(6):1164–71.
14. Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A. et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1950–8.
15. 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;12(11):1822–5.
16. Nohe N., Flemmer A., Rumler 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;158(Suppl 3):134–9.
17. 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;14:27.
18. Goldenberg N.A., Jacobson L., Hathaway H. et al. Anti-Xa stability of diluted dalteparin for pediatric use. *Ann Pharmacother* 2008;42(4):511–5.