

Применение далтепарина для терапии тромбозов у детей

Свирин П.В.^{1,2}, Ларина Л.Е.², Жарков П.А.³, Казанкова А.
А.¹, Петров В.Ю.¹, Фурсов И.В.², Ишмуратов Е.В.²

¹ ГБОУ г. Москвы «Морозовская ДГКБ ДЗ г. Москвы»

² ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ России

³ ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» МЗ России

Лечение тромбозов у детей

- Нефракционированные гепарины (НФГ):
 - длительность применения – 3-4 недели непрерывной внутривенной инфузии.
- Низкомолекулярные гепарины (НМГ):
 - не требуют постоянного лабораторного контроля, могут применяться 1-2 раза в день подкожно, НО ограниченность форм выпуска.
- Антагонисты витамина К (АВК):
 - сложность подбора дозы, постоянный лабораторный контроль, чувствительность к составу пищи и инфекционным заболеваниям.

Фармакодинамика и фармакокинетика далтепарина

- Ингибирует X активированный фактор свертывания.
- Пик концентрации при подкожном введении – 4 часа.
- Период полувыведения ($T^{1/2}$) – 3-5 часов.
- $T^{1/2}$ антитромботической активности – 5-8 часов.
- $T^{1/2}$ анти-Xa активности – 1,6-2,4 часа.

(Pineo G.F., Hull R.D., 2001)

- Стабильность анти-Xa активности при разведении физиологическим раствором сохраняется 4 недели при хранении раствора при 4°C.

(Goldenberg N.A. et. al., 2008)

НМГ в педиатрической практике

Эффективность и безопасность далтепарина: **46** детей.

Из них 10 – для профилактики, 36 для лечения.

(Nohe N. et. al., 1999)

Мета-анализ эффективности и безопасности НМГ: 1433 ребенка,
далтепарин – **менее 100** детей.

(Bidlingmaier C. et. al., 2011)

Исследование американских центров Kids-DOTT: **18** детей. Оценены
дозы в зависимости от возраста:

- грудные дети – 180 ед/кг (выборка 3 реб);
- от года до 12 лет – 125 ед/кг;
- старше 12 лет – 100 ед/кг.

(O'Brien S.H. et. al., 2014)

Материалы и методы

В период с 2004 по 2014 наблюдался 101 ребенок (0-18 лет), получавший терапию далтепарином.

В анализ включены 62 ребенка.

Срок катамнеза – 1-3 года.

Диагностика тромбоза: клиническая + визуализация:

- УЗДГ, дуплексное сканирование
- КТ
- МРТ в режиме ангиографии.

Подбор дозы проводился в тесте анти-Ха активности.

Оценка безопасности:

- количество тромбоцитов,
- частота и тяжесть геморрагических осложнений (по рекомендациям ISTH).

Возраст пациентов

| Возраст | Количество детей |
|-----------------------------------|-------------------------|
| До 1 мес., включая интранатальный | 21 |
| 1-6 месяцев | 9 |
| 6-12 месяцев | 6 |
| 12 мес. – 5 лет | 9 |
| 6-13 лет | 7 |
| 14-18 лет | 10 |

Локализация тромбозов

| Локализация | Кол-во пациентов |
|--|------------------|
| Периферические вены: | |
| Всего | 33 |
| В том числе катетер-ассоциированные | 28 |
| Осложнившиеся ТЭЛА | 2 |
| Нижняя полая вена, верхняя полая вена | 4 |
| Внутричерепные венозные синусы | 9 |
| Почечные вены | 2 |
| Воротная вена | 5 |
| Периферические артерии, коронарные артерии | 3 |
| Внутрисердечные тромбы | 7 |
| Ишемические инсульты | 2 |

Зависимость дозы далтепарина от возраста пациента

| Возрастные группы (кол-во пациентов) | Относительная доза, ед/кг. M±m | Интервал, ед/кг. (Мин – макс) |
|---|---|--|
| До 1 мес. (21) | 133 ± 20* | 105-170 |
| 1-6 мес. (9) | 123 ± 16 | 104-171 |
| 6-12 мес. (6) | 120 ± 17 | 98-168 |
| 12 мес. – 5 лет (9) | 127 ± 16 | 106-185 |
| 6-13 лет (7) | 109 ± 5* | 99-120 |
| 14-18 лет (10) | 119 ± 21 | 63-187 |

Эффективность терапии

| Эффективность | Количество пациентов (%) |
|--|---------------------------------|
| Полная реканализация | |
| Всего: | 31 (54,4) |
| До 6 недель | 9 |
| До 3 мес. | 9 |
| До 6 мес. | 3 |
| 6 мес – 3 года | 2 |
| Частичная реканализация | 23 (40,3) |
| Отсутствие реканализации | 3 (5,3) |
| Всего: | 57 (100,0) |
| Не прибыли на катамнез (нельзя оценить) | 5 |

Безопасность терапии

- Тромбоцитопения не было
- Тяжелое кровотечение не было
- Нетяжелое кровотечение 15
 - Потребовали коррекции дозы или отмены далтепарина 0
 - Применение протамина сульфата 0

Выводы:

1. Далтепарин – эффективный и относительно безопасный препарат для лечения тромбозов у детей.
2. Необходим индивидуальный подбор дозы с целевыми значениями анти-Ха активности 0,5-1,0 ед/мл для терапии и 0,2-0,5 ед/мл для профилактики.
3. Начальные дозы далтепарина для детей первого месяца жизни – 130-150 ед/кг, у детей более старшего возраста – 110-120 ед/кг.
4. Необходимо проведение многоцентрового клинического испытания препарата у детей всех возрастных групп.