

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.