

Дмитриев В.В.¹, Липай Н.В.¹, Бегун И.В.¹, Дунаев И.А.²

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Dmitriev V.¹, Lipay N.¹, Begun I.¹, Dunaev I.²

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Фармакокинетика далтепарина, надропарина и бемипарина при тромбозах, осложнивших лечение подростков и молодых взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями

Pharmacokinetics of Low Molecular Weight Heparins with Thrombosis, Complicated the Treatment of Children with Cancer

Резюме

Цель исследования: оценить фармакокинетику далтепарина, надропарина и бемипарина у детей и молодых взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями, лечение которых осложнено тромбозом.

Материалы и методы. В исследование включены 34 пациента с онкологическими заболеваниями, протокольное лечение которых было осложнено венозным тромбозом. Возраст пациентов от 7 до 24 лет, медиана 17 лет.

Результаты. После достижения стационарного состояния подкожное введение в сопоставимых дозах далтепарина 100,5 (91,0–141,0) анти-Ха МЕ/кг, надропарина 93,5 (90,0–111,0) анти-Ха МЕ/кг и бемипарина 86,0 (79,0–100,0) анти-Ха МЕ/кг сопровождалось максимальным повышением специфической активности НМГ ($C_{\text{макс}}$) в крови до 0,65 (0,53–0,76) анти-Ха МЕ/мл, 0,66 (0,41–0,72) анти-Ха МЕ/мл и 0,57 (0,53–0,65) анти-Ха МЕ/мл соответственно через 3,0 (1,0–3,0) ч по сравнению ($p < 0,001$; U-test) с исходным значением. Достижение $C_{\text{макс}}$ сопровождалось выраженным в равной мере гипокоагуляционным эффектом. $T_{1/2}$ далтепарина (6,5 (3,6–9,6) ч), надропарина (5,9 (3,6–8,2) ч) и бемипарина (7,4 (4,7–10,5) ч) не зависело ($G = -0,14$ и $p = 0,425$; $G = 0,04$ и $p = 0,83$; $G = 0,09$ и $p = 0,73$ соответственно) от величины введенной дозы НМГ.

Закключение. Контроль за адекватностью дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе лечения. Специфическую активность надропарина, бемипарина и далтепарина целесообразно регистрировать перед очередной подкожной инъекцией и в промежутке между 2 и 3 ч после введения. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Рутинное определение специфической анти-Ха не рекомендовано.

Ключевые слова: венозный тромбоз, злокачественные новообразования, дети, подростки, молодые взрослые, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярный гепарин.



Abstract

Purpose: to evaluate the pharmacokinetics of Dalteparine, Nadroparin and Bemiparin in children and young adult patients with malignant neoplasms whose treatment is complicated by thrombosis.

Materials and Methods. The study included 34 patients with oncological diseases, whose protocol treatment was complicated by venous thrombosis. The age of the patients is from 7 to 24 years, the median is 17 years.

Results. After reaching a steady state, subcutaneous administration in comparable doses of dalteparin 100.5 (91.0–141.0) anti Xa IU/kg, nadroparin 93.5 (90.0–111.0) anti Xa IU/kg and bemiparin 86.0 (79.0–100.0) anti Xa IU/kg was accompanied by a maximum increase in the specific activity of LMWH (Cmax) in the blood to 0.65 (0.53–0.76) anti Xa IU/ml, 0.66 (0.41–0.72) anti Xa IU/ml and 0.57 (0.53–0.65) anti Xa IU/ml, respectively, after 3.0 (1.0–3.0) hours, compared ($p < 0.001$; U-test) with baseline. $T_{1/2}$ of dalteparin 6.5 (3.6–9.6) hours, nadroparin 5.9 (3.6–8.2) hours and bemiparin 7.4 (4.7–10.5) hours did not depend ($G = -0.14$ and $p = 0.425$; $G = 0.04$ and $p = 0.83$; $G = 0.09$ and $p = 0.73$ m, respectively) on the value of the administered dose of LMWH.

Conclusion. Control over the adequacy of the LMWH dose can be performed at any stage of treatment. It is advisable to register the specific activity of nadroparin, bemiparin and dalteparin before the next subcutaneous injection and in the interval between 2 and 3 hours after administration. An increase in chronometric indicators indirectly reflects the presence of an anticoagulant in the blood, but does not allow an objective assessment of the achievement of a therapeutic effect.

Keywords: venous thrombosis, malignant neoplasms, children, adolescents, young adults, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Антикоагулянтная терапия при остром тромбозе, осложнившем программное лечение детей со злокачественными новообразованиями, предусматривает применение различных НМГ [1–3]. Выбор дозы, способа введения, контроль за достижением терапевтического диапазона НМГ зависят от фармакокинетических параметров [4, 5]. Фармакокинетические исследования, основанные на однократном введении фиксированной дозы антикоагулянта, проведенные на ограниченном контингенте здоровых взрослых пациентов, не могут быть использованы для планирования длительной антикоагулянтной терапии у детей с тромбозами. Разрозненные рекомендации по применению эноксапарина [6], далтепарина [7] и надропарина [8] у детей не позволяют получить целостного представления о результатах применения НМГ из-за несопоставимых дозировок. Сравнительных данных о фармакокинетике кальциевой соли надропарина, натриевой соли далтепарина и натриевой соли бемипарина у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями в публикациях не приведено.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить фармакокинетику далтепарина, надропарина и бемипарина у детей и молодых взрослых пациентов со злокачественными новообразованиями, лечение которых осложнено тромбозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После подписания информированного согласия на проведение противотромботического лечения (протокол противотромботического лечения и текст информированного согласия утверждены локальным этическим комитетом центра: протокол № 12 от 26.12.2016) в исследование включены 34 пациента с онкологическими заболеваниями, протоколное лечение которых было осложнено венозным тромбозом. Возраст пациентов от 7 до 24 лет, медиана 17 лет. Тромбоз осложнил лечение 14 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 2 детей с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 6 молодых взрослых пациентов с герминогенной опухолью, 5 детей с опухолью ЦНС, лимфома с поражением лимфоузлов средостения была у 7 детей. Ассоциированный с венозным катетером тромбоз внутренней яремной вены верифицирован у 5 детей, подключичной вены – 11, бедренной вены с распространением на общую подвздошную вену – 7, тромбоз глубоких вен плеча с распространением до подключичной вены после пункции и катетеризации кубитальной вены – 4. Вне связи с венозным катетером тромбоз сагиттального и/или поперечного синуса осложнил лечение 3 детей с ОЛЛ, тромбоз бедренной и глубоких вен голени диагностировали у 7 детей. Клинических и лабораторных признаков печеночно-почечной недостаточности у детей не было.

Наличие ВТ верифицировали при первом появлении клинических симптомов (отек, ограничение движений из-за боли в заинтересованной зоне, изменение окраски кожи, болезненность и повышение температуры кожи при пальпации по ходу вены) путем проведения диагностического ультразвукового исследования (УЗИ) [8]. Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq 500, Logiq 9 (GE). Объем УЗИ включал дуплексное сканирование нижней поллой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, югулярных вен. Основными диагностическими критериями тромботического поражения участка венозного русла для большинства пациентов были наличие обтурирующих просвет сосуда гипо-, изоэхогенных тканевых масс, отсутствие либо неполная реакция на компрессию, отсутствие кровотока в режимах цветового доплеровского картирования. Неокклюзивный тромбоз проявлялся наличием относительно однородных тромбомасс, которые частично не соприкасались со стенками пораженной вены. Тромботическая окклюзия вен характеризовалась обтурацией вены гипоехогенными или среднеэхогенными массами, акустическая плотность и эхоструктура которых зависели от давности процесса.

Наличие тромбоза определило показания для проведения длительного противотромботического лечения с использованием антикоагулянтов. Необходимость систематического выполнения люмбальной, костномозговой пункции на фоне специфической терапии, способствующей в ряде случаев развитию гипокоагуляционных изменений и тромбоцитопении, определила выбор антикоагулянта в пользу низкомолекулярного гепарина. Для лечения в подостром периоде (спустя 1–3 месяца после выявления тромбоза) использовали: далтепарин натрия (Dalteparin sodium), произведенный Vetter Pharma-Fertigung, GmbH&Co. KG,



Germany / Pfizer Manufacturing Belgium N.V.; надропарин кальция (Nadroparin calcium) производства Aspen Notre Damede Bondeville (France); бемипарин натрия (Bemiparini sodium, Цибор) производства Менарини Интернэшнл О.Л.С.А, рекомендованные для противотромботического лечения и зарегистрированные в Республике Беларусь в виде лекарственных средств Фрагмин, Фраксипарин и Цибор. В зависимости от величины суточной дозы вводимого гепарина сформированы 3 группы пациентов. Группу 1 составили 18 пациентов, получавших далтепарин в суточной дозе 201,0 (180,0–280,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг через 12 ч. Группу 2 составили 10 пациентов, получавших Фраксипарин в суточной дозе 209,0 (165,0–237,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 105,0 (85,0–120,0) МЕ/кг через 12 ч. Группу 3 составили 6 молодых взрослых пациентов, получавших бемипарин в суточной дозе 95,0 (87,0–106,0) МЕ/кг в виде однократной подкожной инъекции. Для сопоставимости результатов в исследовании представлены данные пациентов с содержанием тромбоцитов не менее $150 \times 10^9/\text{л}$.

Фармакокинетическое исследование выполняли в день введения очередной дозы НМГ не менее чем после 5 инъекций от начала антикоагулянтной терапии в выбранном режиме дозирования. Перед введением очередной дозы НМГ определяли остаточную (исходную) минимальную специфическую активность НМГ, после чего однократно вводили подкожно очередную дозу лекарственного средства, содержащего НМГ. Через 1 и 3 ч регистрировали степень прироста, а на протяжении последующих 6, 9 и 12 ч (18, 21 и 24 ч для бемипарина) – динамику снижения активности анти-Ха в МЕ/мл.

Кровь, полученную путем пункции периферической вены без наложения жгута, в пластиковых пробирках типа «вакутайнер» стабилизировали 3,2% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1. Цельную кровь центрифугировали в течение 5 мин при 200g для получения богатой тромбоцитами плазмы, которую отбирали в отдельную пробирку для получения бедной тромбоцитами плазмы путем центрифугирования в течение 20 мин при 2000g. Исследование плазменного звена свертывания крови включало регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) одностадийным методом по Саен (1968), анти-Ха активности с использованием хромогенных субстратов и универсального калибратора. Регистрацию хронометрических и спектрофотометрических показателей выполняли автоматическим коагулометром ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с использованием оригинальных диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory (IL). Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов фирмы Instrumentation Laboratory. Представление результатов хронометрических тестов в виде относительной величины (R), равной отношению исследуемого хронометрического показателя к величине соответствующего показателя контрольной плазмы, позволило сравнивать результаты независимо от времени проведения исследования, активности используемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых взрослых пациентов. Эндогенный потенциал тромбина бедной тромбоцитами плазмы

определяли методом Hemker на флюороскане Fluoroskanascent производства Thermo Electroncorporation (Maastricht, Netherlands) с использованием наборов реагентов фирмы Thrombinoscope BV. На 96-луночном планшете ThrombinoscopeBV (Maastricht, Netherlands) в первые 4 лунки вносили по 80 мкл исследуемой плазмы. В первые 2 лунки добавляли 20 мкл реагента PPP (кат. № TS30.00), содержащего смесь 5,0 рМ раствора тканевого фактора и 4 мМ смеси фосфолипидов. Во вторые 2 лунки добавляли калибратор тромбина (кат. № TS20.00). Реакцию инициировали после автоматического добавления на борту Fluoroskan Ascent 20 мкл смеси 2,5 мМ флуосубстрата в 0,1 М растворе кальция хлорида (набор FluCa, кат. № TS50.00). Все манипуляции выполняли в соответствии с инструкцией к наборам реагентов и инструкцией по работе на Fluoroskan Ascent. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли автоматическим анализатором MICROS-60.

Расчеты фармакокинетических параметров произведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Перечень фармакокинетических характеристик: исходная или минимальная специфическая активность анти-Ха МЕ/мл ($C_{мин}$) перед введением лекарственного средства, максимальная специфическая активность анти-Ха МЕ/мл ($C_{макс}$) и время достижения $C_{макс}$ в часах после введения очередной дозы антикоагулянта. Константу элиминации (Kel) рассчитывали как степенной показатель уравнения экспоненциальной кривой, отражающей динамику снижения анти-Ха активности после введения очередной дозы НМГ. Период полувыведения рассчитывали как отношение $\ln 2 / Kel$ ($T_{1/2} = \ln 2 / Kel = 0,693 \cdot Kel^{-1}$, ч). С использованием трапецидального правила рассчитана площадь под фармакокинетической кривой (area-under-the-time-versus-concentration curve, AUC), МЕ·мл⁻¹·ч. Дополнительно в день проведения фармакокинетического исследования определяли клиренс эндогенного креатинина методом Cockcroft и Gault [9, 10].

Результаты представлены как медиана (10–90) процентилей. Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определена по критерию Манна – Уитни (U-test). Взаимосвязь между изменением значений анализируемых показателей оценивали по критерию ранговой корреляции Gamma (G).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

После достижения стационарного состояния подкожное введение в сопоставимых дозах далтепарина 100,5 (91,0–141,0) анти-Ха МЕ/кг, надропарина 105,0 (85,0–120,0) анти-Ха МЕ/кг и бемипарина 95,0 (87,0–106,0) анти-Ха МЕ/кг (см. таблицу) сопровождалось максимальным повышением специфической активности НМГ ($C_{макс}$) в крови до 0,65 (0,53–0,76) анти-Ха МЕ/мл, 0,66 (0,41–1,05) анти-Ха МЕ/мл и 0,61 (0,53–1,17) анти-Ха МЕ/мл соответственно через 3,0 (1,0–3,0) ч, по сравнению ($p < 0,001$; U-test) с исходным значением. Достижение $C_{макс}$ коррелировало с величиной введенной дозы Фрагмина ($G=0,58$; $p=0,001$), Фраксипарина ($G=0,45$; $p=0,03$), бемипарина ($G=0,63$; $p=0,013$). Величина $AUC_{(0-24)}$ бемипарина 6,5 (5,3–12,4) МЕ·мл⁻¹·ч⁻¹ незначительно превышала таковую для Фрагмина $AUC_{(0-12)}$ 5,2 (2,4–6,9) МЕ·мл⁻¹·ч⁻¹ ($p=0,053$; U-test) и Фраксипарина $AUC_{(0-12)}$ 4,7 (2,8–9,7) МЕ·мл⁻¹·ч⁻¹ ($p=0,061$).



Следует отметить, что величины AUC зависели от периода полураспада НМГ, на что указывала тесная корреляционная связь AUC – $T_{1/2}$ для далтепарина ($G=0,37$; $p=0,003$), надропарина ($G=0,45$; $p=0,051$) и бемипарина ($G=0,95$; $p=0,004$). В свою очередь, $T_{1/2}$ далтепарина 4,3 (2,9–6,9) ч, надропарина 4,9 (3,6–8,2) ч и бемипарина 7,4 (4,7–10,5) ч не зависели ($G=-0,14$ и $p=0,425$; $G=0,04$ и $p=0,831$; $G=0,09$ и $p=0,734$ соответственно) от величины введенной дозы НМГ. Выявлена зависимость величины $T_{1/2}$ надропарина ($G=0,35$; $p=0,03$) и бемипарина ($G=0,6$; $p=0,006$) от клиренса эндогенного креатинина 111,0 (58,0–170,0) мл·мин⁻¹ и 97,0 (28,0–205,0) мл·мин⁻¹ соответственно.

Достижение $C_{\text{макс}}$ после подкожного введения в сопоставимых дозах НМГ сопровождалось выраженным в равной мере гипокоагуляционным эффектом, на что указывали величины относительных коэффициентов R (АПТВ) 1,57 (1,0–1,7) для далтепарина, 1,4 (1,3–2,1) для надропарина и 1,38 (1,2–1,5) для бемипарина. Наибольшая степень торможения генерации тромбина была зарегистрирована для далтепарина – 443 (140,0–950) нмоль·мин по сравнению ($p=0,37$) с надропарином – 520 (183,0–910,0) нмоль·мин и бемипарином – 866,0 (750,0–1005) нмоль·мин ($p=0,005$).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ФК параметров при введении подкожно каждые 12 ч НМГ в дозе 90–100 анти-Ха МЕ/кг не выявил преимуществ Фраксипарина по сравнению с Фрагмином. В противоположность далтепарину и надропарину более продолжительный период полураспада бемипарина позволяет выполнять одну инъекцию в сутки в меньшей суточной дозе.

Площадь под фармакокинетической кривой далтепарина зависела от максимальной специфической активности и периода полураспада. Не выявлено для далтепарина взаимосвязи между AUC и величиной КЭК. В противоположность далтепарину величины AUC после введения надропарина и бемипарина были тесно связаны с КЭК. По мнению ряда исследователей, НМГ выводятся преимущественно почками. Отсутствие связи между величинами AUC и КЭК для далтепарина косвенно указывало на иной путь метаболических превращений, существующий параллельно почечной элиминации. Все НМГ подвергаются десульфатированию и нейтрализующему воздействию гепариназ, вырабатываемых в печени [11]. Возможно, наряду с почечным путем выведения, метаболические превращения далтепарина под воздействием печеночных ферментов также влияют на клиренс антикоагулянта.

Период полувыведения далтепарина из крови детей с тромбозом во время программного лечения онкологического заболевания, зарегистрированный нами после достижения стационарного состояния, составил от 3 до 5 ч, надропарина чуть продолжительнее – от 3,5 до 6 ч, бемипарина – от 5 до 10 ч. Результаты сравнительного клинического исследования [12] показали, что у взрослых пациентов, достигших стационарного (устойчивого) состояния после введения антикоагулянта, видимый общий клиренс далтепарина (33 мл/мин) превышал таковой для надропарина (21,4 мл/мин). При условии, что у детей старше 7 лет скорость клубочковой фильтрации, объем внеклеточной жидкости, а следовательно, и кажущийся объем распределения не отличаются от

Фармакокинетические свойства НМГ при тромбозах, осложнивших лечение подростков и молодых взрослых с онкологическими заболеваниями, Me (10–90) процентилей

Анализируемый признак	Подкожное введение НМГ		
	Далтепарин, n=18 (группа 1)	Надропарин, n=10 (группа 2)	Бемипарин, n=6 (группа 3)
Возраст, полных лет	16,0 (11,0–23,0) P1–2 =0,67	16,0 (7,0–20,0) P2–3 =0,001	21,0 (19,0–24,0) P3–1 =0,001
Масса тела, кг	50,0 (34,0–75,0) P1–2 =0,9	51,0 (32,0–57,0) P2–3 =0,007	74,0 (52,0–75,0) P3–1 =0,01
Тромбоциты крови, 10 ⁹ /л	223,0 (201,0–319,0)	328,0 (173,0–482,0)	247,0 (180,0–452,0)
Суточная доза, МЕ/кг сутки	201,0 (180,0–280,0) P1–2 =0,89	209,0 (165,0–237,0) P2–3 =0,001	95,0 (87,0–106,0) P3–1 =0,001
Введено однократно анти-Ха, МЕ/кг	100,5 (91,0–141,0) P1–2 =0,51	105,0 (85,0–120,0) P2–3 =0,164	95,0 (87,0–106,0) P3–1 =0,07
Исходная анти-Ха, МЕ/мл	0,17 (0,1–0,31) P1–2 =0,24	0,19 (0,1–0,4) P2–3 =0,059	0,07 (0,05–0,2) P3–1 =0,16
C _{макс} анти-Ха, МЕ/мл	0,65 (0,53–0,76) P1–2 =0,21	0,66 (0,41–1,05) P2–3 =0,69	0,61 (0,53–1,17) P3–1 =0,44
Время достижения C _{макс} , ч	3,0 (1,0–3,0) P1–2 = 0,45	3,0 (3,0–3,0) P2–3 = 0,61	3,0 (3,0–6,0) P3–1 = 0,27
Время полужизни (T _{1/2}), ч	4,3 (2,9–6,9) P1–2 =0,17	4,9 (3,6–8,2) P2–3 =0,061	7,4 (4,7–10,5) P3–1 =0,047
Площадь под фармакокинетической кривой (AUC), МЕ·мл ⁻¹ ·ч ⁻¹	5,2 (2,4–6,9) P1–2 =0,58	4,7 (2,8–9,7) P2–3 = 0,24	6,5 (5,3–12,4) P3–1 = 0,053
Клиренс эндогенного креатинина, мл·мин ⁻¹	111,0 (58,0–170,0) P1–2 =0,71	97,0 (28,0–205,0) P2–3 =0,032	174,0 (66,0–301,0) P3–1 = 0,75
Инициальный R (APTT) до введения	0,91 (0,79–1,28) P1–2 =0,11	1,13 (0,88–1,46) P2–3 =0,9	1,05 (0,95–1,06) P3–1 =0,22
Максимальный R (APTT) после введения	1,57 (1,0–1,7) P1–2 =0,21	1,4 (1,3–2,1) P2–3 =0,78	1,38 (1,2–1,5) P3–1 = 0,051
Инициальный ЭПТ до ведения, нмоль·мин	1597,0 (933,0–2119,0) P1–2 =0,82	1739,0 (1020,0–1800,0) P2–3 =0,54	1810,0 (1730,0–1856,0) P3–1 = 0,056
Максимальный ЭПТ после введения, нмоль·мин	443,0 (140,0–950,0) P1–2 =0,37	520,0 (183,0–910,0) P2–3 = 0,038	866,0 (750,0–1005,0) P3–1 = 0,0051

Примечание: достоверность различия (P) между группами (1–3) по двустороннему критерию Манна – Уитни.

таковых у взрослых, можно предположить, что выявленные ФК различия далтепарина, надропарина и бемипарина могут быть обусловлены структурой и свойствами молекул лекарственных средств. Авторами [13] зарегистрирован более короткий (2,3–2,8 ч) период полураспада далтепарина (87% элиминируется почками) по сравнению с периодом полураспада (3,7 ч) надропарина (98% выводится почками) [13]. Следует обратить внимание на существенные отличия периода полужизни НМГ, приведенные различными авторами для взрослых пациентов: далтепарина – 2,3–2,8 ч и надропарина – 3,7 ч [14], по сравнению со значениями



Comparative characteristics of the pharmacokinetic properties of LMWH when administered in comparable doses to patients with hematologic diseases, Me (10–90) percentiles

	Subcutaneous administration of LMWH		
	dalteparin n = 18 (group 1)	nadroparin n=10 (group 2)	bemiparin n=6 (group 3)
Ages, years	16.0 (11.0–23.0) P1–2 =0.67	16,0 (7.0–20.0) P2–3 =0.001	21,0 (19.0–24.0) P3–1 =0.001
Body weight, kg	50.0 (34.0–75.0) P1–2 =0.9	51.0 (32.0–57.0) P2–3 =0.007	74.0 (52.0–75.0) P3–1 =0.01
Blood platelets, 10 ⁹ /л	223.0 (201.0–319.0)	328.0 (173.0–482.0)	247.0 (180.0–452.0)
Daily dose LMWH, IU / kg day	201,0 (180.0–280.0) P1–2 =0.89	209,0 (165.0–237.0) P2–3 =0.001	95,0 (87.0–106.0) P3–1 =0.001
Entered once, anti Xa IU / kg	100.5 (91.0–141.0) P1–2=0.51	105.0 (85.0–120.0) P2–3 =0.164	95.0 (87.0–106.0) P3–1 =0.07
initial anti-Xa IU / ml	0.17 (0.1–0.31) P1–2=0.24	0.19 (0.1–0.4) P2–3=0.059	0.07(0.05–0.2) P3–1=0.16
C _{max} анти-Xa, IU/ml	0.65 (0.53–0.76) P1–2=0.21	0,66 (0.41–1.05) P2–3=0.69	0.61 (0.53–1.17) P3–1=0.44
Time to reach C _{max} , hour	3,0 (1,0–3,0) P1–2= 0,45	3.0 (3.0–3.0) P2–3= 0.61	3.0 (3.0–6.0) P3–1= 0.27
Half-life (T _{1/2}), hour	4.3 (2,9–6,9) P1–2=0.17	4.9 (3.6–8.2) P2–3=0.061	7.4 (4.7–10.5) P3–1 =0.047
Area under the pharmacokinetic curve (AUC), IU·ml ⁻¹ ·hour ⁻¹	5.2 (2.4–6.9) P1–2=0.58	4.7 (2.8–9.7) P2–3= 0.24	6.5 (5.3–12.4) P3–1= 0.053
Endogenous creatine clearance, ml·min ⁻¹	111.0 (58.0–170.0) P1–2=0.71	97.0 (28.0–205.0) P2–3=0.032	174.0 (66.0–301.0) P3–1= 0.75
initial R(aPTT) before introduction	0.91(0.79–1.28) P1–2=0.11	1.13 (0.88–1.46) P2–3=0,9	1.05 (0.95–1.06) P3–1=0.22
Maximum R(aPTT) after administration	1.57(1.0–1.7) P1–2=0.21	1.4 (1.3–2.1) P2–3=0.78	1.38 (1.2–1.5) P3–1= 0.051
initial endogenous thrombin potential before introduction, nM·min	1597.0 933.0–2119.0 P1–2=0.82	1739.0 (1020.0–1800.0) P2–3=0.54	1810.0 (1730.0–1856.0) P3–1= 0.056
Maximum endogenous thrombin potential after introduction, nM·min	443.0 140.0–950.0 P1–2=0.37	520.0 (183.0–910.0) P2–3= 0.038	866.0 (750.0–1005.0) P3–1= 0.0051

Note: the significance of differences (P) between groups (1–3) according to the Mann – Whitney criterion.

соответствующих показателей для далтепарина – 2,0–5,0 ч и надропарина – 2,2–3,5 ч, приведенными в другой публикации [15]. Одна из вероятных причин такого расхождения может быть связана с тем, что после повторных введений НМГ пациенту с тромбозом, например далтепарина, период полураспада увеличивался до 5 ч, а после однократного введения волонтерам период полураспада не превышал 3,0–4,0 ч [14].

Фармакокинетическое исследование при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями, проводили спустя не менее 3 дней после начала введения антикоагулянта

в выбранном режиме. Период полувыведения надропарина ($T_{1/2}$) в меньшей мере ($G=0,35$; $p=0,054$) был связан с величиной вводимой дозы и зависел от клиренса эндогенного креатинина ($G=-0,37$; $p=0,024$) в отличие от далтепарина. Поэтому длительное применение надропарина кальция, по сравнению с далтепарином натрия, во время лечения детей с тромбозом, осложнившим онкологическое заболевание, требует более частого контроля за эффективностью и безопасностью противотромботической терапии.

Достижение терапевтического диапазона специфической активности НМГ не привело к выраженным гипокоагуляционным изменениям, повышавшим риск кровотечения. Исследователи в условиях эксперимента *in vitro* продемонстрировали линейную зависимость между специфической активностью НМГ анти-Ха МЕ/мл, с одной стороны, и способностью антикоагулянта увеличивать АПТВ и тормозить генерацию тромбина, с другой. Причем различные НМГ в сопоставимых дозах обладали выраженной в разной степени способностью влиять на величину АПТВ и ЭПТ [16]. Повышение специфической активности НМГ более тесно коррелировало с торможением генерации тромбина, чем с увеличением АПТВ. Поэтому увеличение АПТВ на фоне введения НМГ косвенно может свидетельствовать о присутствии НМГ без количественной оценки специфической активности и степени торможения генерации тромбина.

Таким образом, не выявлено существенных преимуществ Фраксипарина, по сравнению с далтепарином, при использовании антикоагулянтов в сопоставимых дозах в случае венозных тромбозов, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями. В противоположность далтепарину и надропарину более продолжительный период полураспада бемипарина позволяет выполнять одну инъекцию в сутки в меньшей суточной дозе.

Контроль за адекватностью дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе лечения. Специфическую активность бемипарина, надропарина и далтепарина целесообразно регистрировать перед очередной подкожной инъекцией и в промежутке между 3 и 4 ч после введения. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. После начала введения НМГ обязательен контроль для принятия решения о коррекции выбранной дозы. Рутинное определение специфической анти-Ха не рекомендовано.

Вклад авторов: концепция и дизайн, расчет фармакокинетических показателей, анализ и интерпретация данных – Дмитриев В.В.; ультразвуковая визуализация тромбоза – Бегун И.В.; сбор и обработка клинических данных – Дунаев И.А.; предоставление лабораторных материалов исследования – Липай Н.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.



■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Monagle P, Chan A.K., Goldenberg N.A., Ichord R.N., Journeycake J.M., Nowak-Gottl U., Vesely S.K. (2012) 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*, Feb;141(2 Suppl):e737S-801S. doi: 10.1378/chest.11-2308
2. Zharkov P.A., Rumyanov A.G., Novichkova G.A. (2015) Venoznye trombozy u detej so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami [Venous thrombosis in children with malignant neoplasms]. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*, [Russian magazine of pediatric hematology and oncology] no 1, pp. 66–74.
3. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P. (2016) Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 41:165–186. doi: 10.1007/s11239-015-1315-2
4. Collignon F., Frydman A., Caplain H. (1995) Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins-dalteparin, enoxaparin and nadroparin administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism). *Thromb Haemost*, 73: 630-640.
5. Svirin P.V., Larina L.E., Zharkov P.A. (2015) Pediatrichekie trombozy: primeneniye dalteparina natriya dlya lecheniya i profilaktiki. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*, no 1, pp. 61–65.
6. Svirin V., Larina L.E., Zharkov P.A. (2015) Pediatric thrombosis: application of dalteparin for treatment and prevention. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, no 1, pp. 61–65. doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-61-65
7. Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A. (2010) Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost*, 8(9):1950–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03964.x
8. O'Brien S.H., Kulkarni R., Wallace A. (2014) Multicenter dose-finding and efficacy and safety outcomes in neonates and children treated with dalteparin for acute venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*, 12(11):1822–5. doi: 10.1111/jth.12716
9. Laporte S., Mismetti P., Piquet P. (1999) Population pharmacokinetic of Nadroparin calcium (Fraxiparine) in children hospitalized for open heart surgery. *Eur J Pharm Sci*, 8(2):119–25. doi: 10.1016/S0928-0987(98)00064-5
10. Cockcroft D.W., Gault M.H. (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16:31–41.
11. Du Bois D., Du Bois E.F. (1916) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known (reprint from Arch Intern Med, 17:863). *Nutrition* (1989), 5:303–11.
12. Fareed J., Ma Q., Florian M. (2003) Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins, Basic Mechanism of Action and Pharmacology. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, vol. 7, no 4 (December), pp. 357–377.
13. Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A. (2010) Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thromboembolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost*, 8(9):1950–8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03964.x
14. Falanga A., Vignoli A., Diani E. (2011) Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. *Patient Related Outcome Measures*, 2, 175–188.
15. Nutescu A., Burnett A., Fanikos J. (2016) Erratum to: Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*, 42(2): 296–311. doi: 10.1007/s11239-016-1363-2
16. Janknegt R., Levi M., Nurmohamed M. (2001) Low molecular weight heparins. Drug selection by means of the SOJA method. *Journal of Drug Assessment*, 4: 105–128.
17. Thomas O., Lybeck E., Strandberg K. (2015) Monitoring Low Molecular Weight Heparins at Therapeutic Levels: Dose-Responses of, and Correlations and Differences between aPTT, Anti-Factor Xa and Thrombin Generation Assays. *PLoS ONE*, 10(1):e0116835. doi:10.1371/journal.pone.0116835

Подана/Submitted: 12.10.2021

Принята/Accepted: 05.11.2021

Контакты/Contacts: dmitrievhaematol@mail.ru