

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 16, №3

2017



УДК 616.831-005.1-085.27(083.131)

НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ, ПОЛУЧАЮЩИМИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ, В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ (ОБЗОР)**© Шпитонкова О.В., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А., Ширинская О.Г., Костина Ю.О., Осминина М.К.***Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва**Резюме*

Профилактика тромботических осложнений у детей требует длительного лечения в условиях амбулаторной практики. Подходы к терапии, характеристика основных препаратов, использующихся у детей, методы лабораторного контроля представлены в статье.

Ключевые слова: тромбоз, тромбофилия, гепарин, антикоагулянты, антиагреганты

MONITORING CHILDREN RECEIVING ANTITHROMBOTIC THERAPY, IN THE OUTPATIENT DEPARTMENT (REVIEW)**Shpitonkov O.V., Podchernyaeva N.S., Lyskina G.A., Shira O.H., Kostina Y.O., Osminina M.K.***First MSMU n. a. I. M. Sechenov of Ministry of Healthcare, Moscow**Abstract*

Prevention of thrombotic complications in children requires long-term treatment in terms of ambulatory practices. Approaches to the treatment, characteristics of the main drugs used in children, methods of laboratory control are presented in the article.

Keywords: thrombosis, thrombophilia, heparin, anticoagulants, antiplatelet agents

Введение

Тромбозы у детей в настоящее время перестают быть казуистикой и привлекают внимание врачей различных специальностей. Наибольшая частота тромбозов, безусловно, встречается среди госпитализированных пациентов [1]. При этом у новорожденных причинами тромбозов чаще всего являются ишемическое поражение мозга, в том числе с развитием ишемического инсульта, а также наличие венозных катетеров [2]. В более старшем возрасте тромбозы чаще всего бывают у пациентов с ревматическими и онкологическими заболеваниями, врожденными пороками сердца [3]. И если наличие заболевания может предполагать развитие тромбоза, то развитие тромбоза у детей, считающихся здоровыми, на фоне инфекции, после хирургического вмешательства или травмы является непредсказуемыми. Как правило, после эпизода тромбоза диагностический поиск направлен на выявление у ребенка врожденной тромбофилии. Поскольку тромбозы у детей являются мультифакториальными, представляется правильным закрепление определенной терминологии, чтобы с одной стороны избежать гипердиагностики, а с другой стороны правильно оценить риски рецидива тромбоза у ребенка и необходимость профилактики.

Под термином тромбофилия предлагается понимать носительство тромбогенных факторов риска (контролируемых – воспалительная активность заболевания, избыточный вес, и неконтролируемых – пол, возраст, носительство протромбогенных полиморфизмов и т.д.) с реализацией тромбоза. Носительство тромбогенных полиморфизмов генов свертывания без реализации тромбоза не считать тромбофилией [4]. Совокупность врожденных особенностей и наличие какого-либо заболевания будет определять дальнейшую тактику ведения пациента, а именно выбор антитромботического препарата и длительность его применения. Лечение таких пациентов осуществляется уже под наблюдением врача амбулаторного звена. И если пациенты с тромбозами на госпитальном этапе в острый период находятся в профильных отделениях, то врач поликлиники встречается с пациентами, у которых тромбозы были обусловлены различными заболеваниями, которые могут получать препараты различных групп. Основными задачами врача поликлиники является продолжение антитромботической терапии, направленной на профилактику рецидива тромбоза, оценка показателей гемостаза, правильная их интерпретация, коррекция дозы препаратов.

Как правило, в острый период на этапе стационарного чаще сего используют нефракционированный гепарин, в последующем используют гепарины с низким молекулярным весом или непрямые антикоагулянты. Гепарины с низким молекулярным весом – низкомолекулярные гепарины (НМГ) в настоящее время используются для профилактики тромбозов все чаще у детей в амбулаторной практике. Они имеют ряд преимуществ перед нефракционированным гепарином. Отличия НФГ и НМГ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Отличия нефракционированного гепарина гепаринов с низкой молекулярной массой

Нефракционированный гепарин	Низкомолекулярные гепарины
- Быстрота действия – сразу. - Оценка эффективности – увеличение АЧТВ в 1,5 раза. Трудно контролировать при наличии волчаночного антикоагулянта в плазме. - Необходимость лабораторного контроля - Может вызвать гепарин-индуцированную тромбоцитопению на 7-10 день лечения. Больше связывается с тромбоцитарным фактором 4. - Влияет на остеобласты – вызывает остеопороз. - Длительность терапии желательна до 4 нед.	- Быстрота действия - через 3-4 ч. - Оценка эффективности – уровень антиХа – 0,5-1,0 Ед/мл. - В стандартных дозах не требует лабораторного контроля. - Меньшее связывание с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4. - Редко вызывает гепарин-индуцированную тромбоцитопению. - Практически не вызывает остеопороз. - Длительность терапии возможна более 4 нед.

Механизм действия НМГ связан с влиянием на уровень фактора Ха. Однако в силу большей биодоступности и меньшей способности связываться с клетками эндотелия, НМГ обладают меньшими побочными эффектами и более длительным периодом полувыведения.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям от 2015 г. по диагностике, профилактике и лечению тромбозов для детей считаются разработанными дозы следующих препаратов [5] (табл. 2).

Таблица 2. Профилактика и лечение тромбозов для детей в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015)

Дозы низкомолекулярных гепаринов, схема	Применяемые дозы у детей
Доза ревиварина натрия в зависимости от массы тела, Ед/кг каждые 12 ч	
Начальное лечение	
Масса тела менее 5 кг	150
Масса тела более 5 кг	100
Начальная профилактика	
Масса тела менее 5 кг	50
Масса тела более 5 кг	30
Доза эноксапарина натрия в зависимости от возраста, мг/кг каждые 12 ч*	
Начальное лечение	
Возраст менее 2 мес.	1,5
Возраст более 2 мес.	1,0
Начальная профилактика	
Возраст менее 2 мес.	0,75
Возраст более 2 мес.	0,5
Доза далтепарина натрия используемые у детей (вне зависимости от возраста), Ед/кг/24 ч**	
Начальное лечение	129±43
Начальная профилактика	92±52
Доза тинзапарина натрия в зависимости от возраста, Ед/кг каждые 24 часа	
Начальное лечение	
0-2 мес.	275
2-12 мес.	250
1-5 лет	240

Контроль за лечением НМГ экстраполированы из взрослой практики и базируются на определении уровня анти-Ха активности. Рекомендованным уровнем анти-Ха активности для терапии низкомолекулярными гепаринами считается 0,5-1,0 Ед/мл при определении в образце, забранном через 4-6 ч. после подкожной инъекции препарата. В целом, применение НМГ не требует столь тщательного контроля, как использование нефракционированного гепарина. Тем не менее, следует учитывать, что дозы для новорожденных выше, чем для детей старшего возраста и взрослых, что связано с распределением препарата. Кроме того, тщательный контроль требуется у пациентов с почечной недостаточностью. Однако в амбулаторном звене существуют трудности с доступностью определения анти-Ха активности [5, 6].

Терапия НМГ противопоказана детям с высоким риском кровотечений – гематологические заболевания, язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения.

Таким образом, гепарины с низким молекулярным весом являются препаратами выбора при длительной профилактике тромботических осложнений у пациентов с высоким риском тромбоэмболии – у детей с кардиологическими, онкологическими заболеваниями, у пациентов с ревматологическими заболеваниями, где страдает функция эндотелия, а также у пациентов с антифосфолипидным синдромом. Терапия НМГ успешно применяется у детей с коронарными аневризмами при болезни Кавасаки. Разработанных рекомендаций по длительности не существует. Длительность терапии устанавливается индивидуально с учетом протромбогенных факторов риска. Проводятся клинические исследования по применению прямых ингибиторов Ха-фактора в педиатрической практике [7].

Непрямые антикоагулянты (НАК) достаточно давно используются для профилактики тромбозов у взрослых пациентов. Препаратом выбора признан варфарин. Основной механизм действия варфарина заключается в препятствии синтеза факторов свертывания в клетках печени. Варфарин блокирует синтез – II, VII, IX, X факторов. Как правило, варфарин назначают за 4 дня до отмены гепарина или низкомолекулярных гепаринов. Особенностью препарата является способность угнетать синтез естественных антикоагулянтов протеина С и его кофактора протеина S быстрее, чем факторов свертывания. Кроме того, из перечисленных факторов свертывания в последнюю очередь снижается уровень фактора II протромбина. Метаболизм варфарина в организме зависит от полиморфизма гена цитохрома P450CYP2C9, который является основным ферментом биотрансформации препарата в печени, а молекулой мишенью является витамин-К-эпоксид-редуктазный комплекс (VKORC1). Пациенты – носители так называемого «дикого аллеля» CYP2C9*1 имеют нормальный метаболизм варфарина. Носители так называемых медленных аллелей CYP2C9*2 и CYP2C9*3 имеют более низкую активность фермента и быстрее достигают дозы насыщения с высоким риском кровотечения. То же касается носителей генотипа AA или GA VKORC1. По данным различных источников, в целом, носителей «неблагоприятных» медленных аллелей в популяции 26%-29% [8,9]. По данным нашей клиники, при обследовании 24 детей с системной красной волчанкой медленные аллели CYP2C9*2 и CYP2C9*3 были выявлены у 25% и 12,5% больных. И хотя у взрослых больных генетическое исследование не входит в разряд обязательных, у детей проведение генетического исследования представляется актуальным с учетом необходимости длительного применения препарата [10].

Лабораторный контроль при лечении варфарином осуществляют путем определения Международного Нормализованного Отношения (МНО). Начальный этап проводится в стационаре. Определение МНО проводится 1 раз в сутки в течение 3-4 дней. При достижении целевого значения в амбулаторных условиях определение МНО проводится 1 раз в 7-10 дней, при стабилизации показателя 1 раз в 2 нед., затем 1 раз в 4 нед. В большинстве случаев для профилактики тромботических осложнений достаточным является диапазон МНО 1,5-2,5. Для детей с искусственными клапанами диапазон МНО может быть 3,0-3,5. Лечение детей варфарином в амбулаторных условиях представляет значительные трудности для врача. Не существует понятия «средней дозы». Суточная доза для ребенка подбирается индивидуально, начальная доза согласно инструкции составляет 0,2 мг/кг. После начала приема препарата проводится коррекция недельной дозы. Например, ребенок может получать 2,5 мг/сут – 1 таблетку по четным дням и $\frac{3}{4}$ таблетки по нечетным дням.

Варфарин принимают в одно и то же время, желательно вечером. Родители ребенка должны быть инструктированы о влиянии пищевых продуктов на концентрацию варфарина. При этом не обязательно исключать из рациона продукты, содержащие витамин К, в рационе они должны быть в ежедневном равном количестве. Продукты богатые витамином К – зеленый чай, шпинат, петрушка, бобовые, белокочанная капуста, капуста брокколи, брюссельская капуста. Содержат большое количество витамина К и растительные масла – соевое, рапсовое, оливковое.

В амбулаторной практике часто возникает ситуация, когда необходимо лечить острые инфекционные заболевания у ребенка. В табл. 3 представлены препараты, которые могут ослаблять или усиливать действие варфарина.

Таблица 3. Препараты, которые влияют на эффективность варфарина

Препараты, усиливающие действие варфарина	Препараты, ослабляющие действие варфарина
НПВП (ацетилсалициловая кислота, вольтарен, парацетамол, индометацин, целекоксиб)	Азатиоприн
Витамины А, Е	Витамины С, К
Альфа-, бета-интерфероны	Вальпроевая кислота
Антибиотики (макролиды, цефалоспорины, фторхинолоны, хлорамфеникол)	Спиринолактон
Сульфаниламиды	Барбитураты
Налидиксовая кислота	Карбамазепин
Метронидазол	Хлордиазепоксид
Противогрибковые средства (флуконазол, миконазол, итраконазол, кетоконазол)	Коэнзим Q10
Антиаритмические (амиодарон, пропафенон)	Рифампицин
Цитостатики (метотрексат, циклофосфамид)	Циклоспорин
Антидепрессанты (амитриптилин)	
Бета-блокаторы (пропранолол)	
Сердечные гликозиды (дигоксин)	
Статины	
Стероидные гормоны	
Противосудорожные (хлоралгидрат)	
Противокашлевые (кодеин)	
Ингибиторы протонной помпы (омепразол)	

При необходимости сочетания препаратов, необходимо чаще контролировать МНО. Если ребенку необходимо оперативное лечение, то желательно отменить варфарин и перейти на использование НМГ. Для своевременной диагностики осложнений и профилактики кровотечений необходимо следить за проявлениями «малых» кровотечений – десневых, носовых. При появлении жалоб необходимо внепланово определить МНО и провести недельной дозы препарата.

Использование антиагрегантов направлено на лечение и профилактику тромбозов в артериальном и микроциркуляторном русле и широко применяется в амбулаторной практике у взрослых пациентов. Основным препарат из группы антиагрегантов – ацетилсалициловая кислота (аспирин), механизм действия которой связан с ингибированием циклооксигеназы (ЦОГ) в тромбоцитах и эндотелии сосудов. Следующая группа препаратов – тиенопиридины (клопидогрель, тиклопидин), механизм действия которых реализуется путем блокады рецепторов тромбоцитов P2Y₁₂ и снижением АДФ индуцированной агрегации [11]. В последние годы накапливается опыт применения во взрослой популяции блокаторов рецепторов тромбоцитов P₂Y₁₂, однако их применение у детей остается ограниченным. В детской практике антиагреганты используются в основном у пациентов кардиохирургического профиля и детей с болезнью Кавасаки. Реконвалесценты болезни Кавасаки, особенно дети с коронарными аневризмами, находятся в группе высокого риска по тромботическим осложнениям. Согласно клиническим рекомендациям по лечению болезни Кавасаки в амбулаторных условиях, профилактика тромбоза осуществляется аспирином через 48-72 часа после прекращения лихорадки 3-5 мг/кг/сут не менее 6-8 нед., а у пациентов с коронарными аневризмами до их исчезновения. При коронарных аневризмах, особенно гигантских, профилактика тромбоза осуществляется комбинацией препаратов – аспирин + варфарин, аспирин + клопидогрель (плавикс – 1 мг/кг /день в один прием), возможно сочетание НМГ + аспирин [12].

Контроль за терапией антиагрегантами осуществляется с помощью агрегатограммы. На фоне терапии аспирином оценивают снижение адреналин- и коллаген-индуцированной агрегации. При применении клопидогреля (тиенопиридины) проводят мониторинг АДФ-индуцированной агрегации. Перед назначением антиагрегантов рекомендуется проводить исследование спонтанной агрегации тромбоцитов, чтобы избежать неэффективности препаратов у пациентов с высокой исходной спонтанной агрегацией, и геморрагических осложнений у пациентов с исходной низкой спонтанной агрегацией тромбоцитов. Кроме того, при использовании тиенопиридинов необходимо контролировать общий анализ крови, поскольку они могут вызывать нейтропению.

Заключение

Таким образом, наблюдение за пациентами, получающими антитромботическую терапию в амбулаторных условиях, заключается в достижении эффективной гипокоагуляции и предотвращении кровотечений у пациента. С учетом индивидуальных особенностей метаболизма препаратов у ребенка и отсутствии в большинстве случаев разработанных протоколов их применения подход к терапии во многом является персонализированным.

Литература (references)

1. Takemoto C.M., Sohi S., Desai K. et al. Hospital-associated venous thromboembolism in children: incidence and clinical characteristics. *J Pediatr* (2014) 164(2):332–8.10.1016/
2. Amankwah E.K., Atchison C.M., Arlikar S. et al. Risk factors for hospital-associated venous thromboembolism in the neonatal intensive care unit. *Thromb Res* (2014) 134(2):305–9.10.1016/
3. Setty B.A., O'Brien S.H., Kerlin B.A. Pediatric venous thromboembolism in the United States: a tertiary care complication of chronic diseases. *Pediatr Blood Cancer* (2012) 59(2):258–64.10.1002/
4. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО)* 2015;2(1):36–48
5. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Жарков П.А., Свирин П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015
6. Molinari A.C., Banov L., Bertamino M. et al. A practical approach to the use of low molecular weight heparins in VTE treatment and prophylaxis in children and newborns. *Pediatr Hematol Oncol* (2015) 32(1)
7. Von Vajna E., Alam R., So T.Y. Current clinical trials on the use of direct oral anticoagulants in the pediatric population. *Cardiol Ther* (2016) 5(1)
8. Кропачева Е.С., Боровиков Н.Н., Вавилова Т.В. и соавт. Быстрые темпы насыщения варфарином – предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз*. 2015;1.
9. Сироткина О.В., Улитина А.С., Тараскина А.Е. и др. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена цитохрома CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при терапии варфарином. *Российский кардиологический журнал*. 2004;6; С. 47–50.
10. Подчерняева Н.С., Меграбян М.Ф., Вашакмадзе Н.Д., Нестерова С.Г. Принципы антитромботической терапии у детей. *Лечащий врач*, 2006; 7.
11. Шилов А.М., Князева С.А., Мацевич С.А. Антиагреганты в практике лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач*, 2007; 6
12. Лыскина Г.А., Ширинская О.Г. Клиническая картина, диагностика и лечение синдрома Кавасаки: известные факты и нерешенные проблемы. *Вопросы современной педиатрии*, 2013;12(1); С. 63–73.