

DOI: 10.17650/1818-8346-2021-16-1-73-82



Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями

В.В. Дмитриев, Н.В. Липай, Н.В. Мигаль, И.В. Бегун, Е.В. Дмитриев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь; Республика Беларусь, 223053 Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43

Контакты: Вячеслав Васильевич Дмитриев dmitrievhaematol@mail.ru

Цель исследования – оценить фармакокинетику надропарина и далтепарина при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Проанализированы результаты 52 фармакокинетических исследований с участием 34 пациентов с онкологическими заболеваниями, лечение которых было осложнено венозным тромбозом. Медиана возраста пациентов – 14,5 (7–18) года. В зависимости от величины суточной дозы и вида вводимого гепарина результаты фармакокинетических исследований были разделены на 6 групп. Далтепарин натрия: на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении подкожное введение далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) анти-Ха МЕ/кг каждые 12 ч – 6 наблюдений; подкожное введение каждые 12 ч в дозе 100,5 (91,0–141,0) анти-Ха МЕ/кг – 18 наблюдений; длительное непрерывное введение с постоянной скоростью в суточной дозе 201,0 (180,0–265,0) анти-Ха МЕ/кг – 6 наблюдений. Надропарин кальция: 62,0 (53,0–71,0) анти-Ха МЕ/кг каждые 12 ч – 6 наблюдений; 93,5 (80,0–117,0) анти-Ха МЕ/кг через 12 ч – 10 наблюдений; подкожное введение в дозе 203,0 (170,0–236,0) анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки – 6 наблюдений.

Результаты. В стационарном состоянии площадь под фармакокинетической кривой (AUC) далтепарина и надропарина, независимо от режима введения, обусловлена максимальной специфической активностью и периодом полувыведения. Для далтепарина не выявлено взаимосвязи между AUC и величиной клиренса эндогенного креатинина. В противоположность далтепарину величина AUC после введения надропарина была тесно связана с клиренсом эндогенного креатинина. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражало присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяло объективно оценить достижение терапевтического эффекта, регистрируемого по степени торможения генерации тромбина.

Заключение. Не выявлено существенных преимуществ надропарина перед далтепаринем при использовании антикоагулянтов в сопоставимых дозах в случае венозных тромбозов, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями. Подкожное введение 50 % суточной дозы надропарина с интервалом 12 ч предпочтительнее, чем однократное введение 100 % суточной дозы каждые 24 ч. Обязателен контроль за введением низкомолекулярных гепаринов у детей с онкологическими заболеваниями для принятия решения об адекватности выбранной дозы антикоагулянта.

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

Для цитирования: Дмитриев В.В., Липай Н.В., Мигаль Н.В. и др. Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнивших лечение детей с онкологическими заболеваниями. Онкогематология 2021;16(1):73–82.

Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in thrombosis, complicate the treatment of children with cancer

V.V. Dmitriev, N.V. Lipay, N.V. Migal, I.V. Begun, E.V. Dmitriev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology; 43 Frunzenskaya St., Borovlyany, Minsk region 223053, Republic of Belarus

Contacts: Vyacheslav Vasil'evich Dmitriev dmitrievhaematol@mail.ru

Objective: to evaluate the pharmacokinetics of nadroparin and dalteparin in thrombosis complicating the treatment of children with malignant neoplasms.

Materials and methods. The results of 52 pharmacokinetic studies performed in 34 patients with malignant neoplasms, whose treatment was complicated by venous thrombosis, were analyzed. The age of the patients is from 7 to 18 years,

the median is 14.5 years. Depending on the value of daily dose and type of heparin administered, the results of pharmacokinetic studies were divided into 6 groups. Dalteparin sodium: during period of chemotherapy induced thrombocytopenia, subcutaneous injection at a dose of 51.0 (40.0–72.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 6 studies; subcutaneous injection every 12 hours at a dose of 100.5 (91.0–141.0) anti Xa IU/kg – 18 observations; long-term continuous administration at a constant rate at a daily dose of 201.0 (180.0–265.0) anti Xa IU/kg – 6 pharmacokinetic observations. Nadroparin calcium: 62.0 (53.0–71.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 6 studies; 93.5 (80.0–117.0) anti Xa IU/kg every 12 hours – 10 observations; subcutaneous injection at a dose of 203.0 (170.0–236.0) anti Xa IU/kg once a day – 6 pharmacokinetic observations.

Results. At steady-state, the area under the pharmacokinetic curve (AUC) of dalteparin and nadroparin, regardless of the mode of administration, depended on the maximum specific activity and half-life. No relationship was found for dalteparin between AUC and endogenous creatinine clearance. In contrast to dalteparin, the AUC after administration of nadroparin was closely related to endogenous creatinine clearance. The increase in chronometric indices indirectly reflected the presence of an anticoagulant in the blood, but did not allow an objective assessment of therapeutic effect achievement, recorded by the degree of thrombin generation inhibition.

Conclusion. There were no significant advantages of nadroparin compared with dalteparin when using in comparable doses in the case of venous thrombosis, complicated the treatment of children with malignant neoplasms. Subcutaneous administration of 50 % nadroparin calcium daily dose with 12 hours interval is preferred over a single administration of 100 % daily dose every 24 hours. It is mandatory to monitor the administration of low molecular weight heparins in children with oncological diseases in order to make a decision on the adequacy of anticoagulant dose to the therapeutic range.

Key words: venous thrombosis, malignant neoplasms, children, adolescents, anticoagulant therapy, low molecular weight heparin

For citation: Dmitriev V.V., Lipay N.V., Migal N.V. et al. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins in thrombosis, complicate the treatment of children with cancer. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2021;16(1):73–82. (In Russ.).

Введение

Современная антикоагулянтная терапия острого тромбоза, осложнившего программное лечение детей со злокачественными новообразованиями, предусматривает использование различных низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [1–3]. Согласно утвержденным Минздравом инструкциям по медицинскому применению данные о безопасности и эффективности далтепарина у детей ограничены, возможность применения надропарина у детей не оговорена, а из-за отсутствия клинических данных использование НМГ детям не рекомендовано. Благодаря рекомендациям по противотромботическому лечению, изложенным в публикациях [4, 5], основанных на принципах доказательной медицины, растет число сообщений об успешном применении off-label НМГ при тромбозах, осложнивших лечение детей [6, 7], в том числе со злокачественными новообразованиями. Клиническое использование антикоагулянтов у детей требует ответа на вопросы об изменении во времени содержания лекарственного средства в организме, его влияния на коагуляционные показатели пациента и тромбинообразование. Фармакокинетические исследования, основанные на однократном введении фиксированной дозы антикоагулянта ограниченному контингенту здоровых взрослых волонтеров, не могут быть использованы для планирования длительной антикоагулянтной терапии у детей и подростков с тромбозами, осложнившими онкологическое заболевание.

Систематизированных данных о фармакокинетике и фармакодинамике кальциевой соли надропарина, натриевой соли далтепарина у детей с тромбозами, в том числе со злокачественными новообразованиями, в публикациях не приведено.

Цель исследования — оценить фармакокинетику надропарина и далтепарина при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

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 были включены 34 пациента с онкологическими заболеваниями, протокольное лечение которых осложнено венозным тромбозом. Медиана возраста пациентов составила 14,5 (7–18) года. Тромбоз осложнил лечение 17 детей с острым лимфобластным лейкозом, 3 пациентов с острым миелобластным лейкозом, 1 ребенка с гемофагоцитарным гистиоцитозом, 5 детей с опухолями центральной нервной системы, 7 детей с лимфомой с поражением лимфатических узлов средостения, 1 ребенка с хорионкарциномой средостения. Ассоциированный с венозным катетером тромбоз внутренней яремной вены верифицирован у 7 детей, подключичной вены — у 12, бедренной вены с распространением на общую подвздошную вену — у 4, тромбоз глубоких вен плеча после пункции и катетеризации кубитальной вены — у 2. Вне связи с венозным катетером тромбоз сагиттального и/или поперечного синуса осложнил лечение 4 детей с острым лимфобластным лейкозом, тромбоз бедренной и глубоких вен голени — 5. Клинических и лабораторных признаков печеночно-почечной недостаточности у детей не было.

Наличие венозного тромбоза 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 [8].

Для визуализации магистральных вен применяли широкополосные линейные датчики высокого разрешения в комплекте со сканерами Logiq 500, Logiq 9 (GEMS). Объем ультразвукового исследования включал дуплексное сканирование нижней полой вены и ее ветвей, магистрального поверхностного и глубокого венозного русла конечностей, яремных вен. Основными диагностическими критериями тромботического поражения участка венозного русла для большинства пациентов были наличие обтурирующих просвет сосуда гипоизоэхогенных 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 гипоэхогенными 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 химиоиндуцированной тромбоцитопении, определила выбор антикоагулянта в пользу НМГ. Для лечения использовали далтепарин натрия (*Dalteparin sodium*) производства Vetter Pharma-Fertigung, GmbH & Co (KG, Германия/Pfizer Manufacturing Belgium N.V., Бельгия) и надропарин кальция (*Nadroparin calcium*) производства Aspen Notre Dame de Bondeville (Франция), рекомендованные для противотромботического лечения и зарегистрированные в Республике Беларусь в виде лекарственных средств фраксин и фраксипарин соответственно.

В остром периоде (первые 30 дней после дебюта) по факту выявления тромбоза большинство пациентов получали далтепарин путем внутривенного введения суточной дозы с постоянной скоростью. При стабильном состоянии пациента и отсутствии инфузионной терапии в остром или подостром периоде тромбоза (2–3 мес) переходили на подкожное введение далтепарина или надропарина в дозах, рекомендованных инструкциями по медицинскому применению лекарственного средства. На этапах лечения основного заболевания каждому из обследованных пациентов суточную дозу НМГ, необходимую для достижения терапевтического диапазона специфической активности не менее 0,5 анти-Ха МЕ/мл (далее – МЕ/мл), корректировали несколько раз. После достижения стац-

нарного состояния (не менее 5 предшествовавших инъекций) через 3 ч после очередного введения надропарина или далтепарина в рекомендованных инструкцией дозах терапевтический диапазон 0,5 МЕ/мл был достигнут только у половины (15 из 34) больных, признаков передозировки ($>1,0$ МЕ/мл) не наблюдалось. Для достижения терапевтического диапазона для части пациентов рекомендуемые инструкцией вводимые суточные дозы обоих НМГ были увеличены на 20–30 %. Пациентам с тромбоцитопенией от 50 до $100 \cdot 10^9/\text{л}$ вследствие химиотерапии суточную дозу НМГ редуцировали с учетом фасовки.

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного средства при массе тела пациента ≤ 56 кг редуцированная терапевтическая доза далтепарина натрия составляет 5000 анти-Ха МЕ, при массе тела 57–68 кг – 7500 анти-Ха МЕ. При перерасчете на единицу массы тела редуцированная терапевтическая доза далтепарина для пациента с массой тела ≤ 56 кг составит 89 анти-Ха МЕ/кг в сутки ($5000/56 = 89$), для пациента с массой тела 57–68 кг – 131–110 анти-Ха МЕ/кг в сутки ($7500/57 = 131$; $7500/68 = 110$). Медиана продолжительности введения редуцированной дозы НМГ у 12 пациентов составила 15 (7–21) сут.

Решение о выборе между далтепарином или надропарином принимали в зависимости от наличия антикоагулянта в аптеке. В случае необходимости замены одного НМГ на другой для фармакокинетического анализа использованы данные, зарегистрированные не менее чем через 2 нед после смены антикоагулянта.

Всего проанализированы результаты 52 фармакокинетических исследований у 34 пациентов. В зависимости от величины суточной дозы и вида вводимого гепарина результаты фармакокинетических исследований были разделены на 6 групп:

- 1-я группа ($n = 6$) – далтепарин в суточной дозе 102,0 (80,0–144,0) анти-Ха МЕ/кг (далее – МЕ/кг) в виде 2 подкожных инъекций по 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 2-я группа ($n = 18$) – 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;
- 3-я группа ($n = 6$) – далтепарин путем непрерывной инфузии с постоянной скоростью в дозе 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг в течение суток;
- 4-я группа ($n = 6$) – надропарин в суточной дозе 124,0 (105,0–142,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 62,0 (53,0–71,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 5-я группа ($n = 10$) – надропарин в суточной дозе 187,0 (160,0–235,0) МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций по 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг через 12 ч;
- 6-я группа ($n = 6$) – надропарин в дозе 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг в сутки в виде однократной подкожной инъекции.

Фармакокинетическое исследование выполняли в день введения очередной дозы НМГ не ранее чем через 48 ч после 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 ч регистрировали степень прироста, в течение последующих 3, 6, 9 и 12 ч, а при необходимости 18 и 24 ч — динамику снижения активности анти-Ха в МЕ/мл. При внутривенном введении далтепарина исследование проводили каждые 6 ч на протяжении суток фармакокинетического исследования.

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 гемостаза включало регистрацию активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по Саен (1968), активности анти-Ха с использованием хромогенных субстратов и универсального калибратора. Регистрацию показателей выполняли с помощью автоматического коагулометра ACL-9000 (Instrumentation Laboratory) с применением диагностических наборов (Instrumentation Laboratory). Для коагуляционных показателей в качестве контроля использовали нормальную контрольную плазму, входящую в состав диагностических наборов (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 применяемых реагентов, а также без использования в качестве контроля показателей гемостаза здоровых взрослых пациентов. Эндогенный потенциал тромбина бедной тромбоцитами плазмы определяли методом Hemker на флуороскане Fluoroskanascent (Thermo Electron Corporation, Нидерланды) с использованием наборов реагентов фирмы Thrombinoscope BV. Реакцию инициировали смесью 2,5 mM флуосубстрата в 0,1 M растворе кальция хлорида (набор FluCa, кат. № TS50.00) в присутствии реагента PPP для бедной тромбоцитами плазмы (кат. № TS30.00), содержащего смесь 5,0 pM раствора тканевого фактора и 4 μM смеси фосфолипидов. Подсчет тромбоцитов периферической крови осуществляли на автоматическом анализаторе MICROS-60.

Расчеты фармакокинетических параметров проведены для однокамерной модели с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Перечень фармакокинетических характеристик: исходная, или минимальная, специфическая активность (C_{\min})

(в анти-Ха МЕ/мл) перед введением лекарственного средства, максимальная специфическая активность (C_{\max}) (в анти-Ха МЕ/мл) и время достижения C_{\max} (в часах) после введения очередной дозы антикоагулянта. Константу элиминации (K_{el}) рассчитывали как степенной показатель уравнения экспоненциальной кривой, отражающей динамику снижения активности анти-Ха после введения очередной дозы НМГ. Период полувыведения рассчитывали как отношение $\ln 2 / K_{el}$ ($T_{1/2} = \ln 2 / K_{el} = 0,693 \cdot K_{el}^{-1}$, ч). С использованием трапезоидального правила рассчитана площадь под фармакокинетической кривой (area under the time versus concentration curve, AUC) (в МЕ·мл⁻¹·ч). Дополнительно в день проведения фармакокинетического исследования определяли клиренс эндогенного креатинина методом Кокрофта—Голта [9, 10].

Статистическую обработку выполняли с использованием программы Statistica 6.0. Результаты представлены как медиана, 10–90-й процентиля. Достоверность различия (для $p < 0,05$) в сравниваемых выборках определяли по критерию Манна—Уитни (U-тест), для попарно связанных вариантов — по критерию Вилкоксона (T-тест). Взаимосвязь анализируемых признаков оценивали по критерию Gamma (G).

Результаты

Длительное непрерывное титрование далтепарина с постоянной скоростью в суточной дозе 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг при остром тромбозе сопровождалось повышением до 0,69 (0,46–0,83) МЕ/мл специфической активности НМГ, что соответствовало рекомендуемому авторами [4, 5] терапевтическому диапазону. Поддержание постоянной специфической активности НМГ обеспечивало достижение максимальной AUC 16,6 (11,5–19,0) МЕ·мл⁻¹·ч в течение суток. Изменение C_{\max} далтепарина в крови пациентов, не имевших признаков печеночно-почечной недостаточности, не было связано ($G = -0,04$; $p = 0,85$) с изменением клиренса эндогенного креатинина 133,0 (70,0–337,0) мл·ч⁻¹. Увеличение дозы лекарственного средства более 200 МЕ/кг было продиктовано необходимостью достижения терапевтического диапазона для 4 из 6 пациентов после предшествующего контроля.

Перевод на подкожное введение далтепарина каждые 12 ч в дозе 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг сопровождался максимальным повышением специфической активности НМГ в крови до 0,65 (0,53–0,88) МЕ/мл через 3,0 (1,0–3,0) ч после очередной инъекции по сравнению ($p = 0,002$; U-тест) с исходным значением. Через 6 ч специфическая активность антикоагулянта 0,32 (0,25–0,4) МЕ/мл была меньше терапевтического минимума 0,5 МЕ/мл. Величина AUC_{0-12} 4,7 (2,3–6,4) МЕ·мл⁻¹·ч зависела ($G = 0,53$; $p = 0,03$) от периода полувыведения 4,3 (2,9–5,0) ч. Изменение клиренса эндогенного креатинина 121,0 (58,0–173,0) мл·ч⁻¹ оказало на величину AUC значительно меньшее влияние ($G = -0,3$; $p = 0,4$), чем изменение величины C_{\max}

0,65 (0,53–0,74) МЕ/мл ($G = 0,63$; $p = 0,01$). Период полувыведения далтепарина 4,3 (2,9–5,0) ч не зависел ($G = 0,24$; $p = 0,7$) от величины суточной дозы антикоагулянта. Достижение C_{\max} сопровождалось ($p = 0,06$; парный Т-тест) увеличением R (АПТВ) с 1,12 (0,82–1,28) до 1,57 (1,0–1,7) и более выраженным ($p = 0,008$; парный Т-тест) снижением эндогенного потенциала тромбина до 350,0 (140,0–950,0) нМ/л·мин.

Химиоиндуцированная тромбоцитопения требовала редуцирования суточной дозы НМГ. После достижения стационарного состояния на фоне подкожного введения далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг каждые 12 ч инициальная активность антикоагулянта составляла 0,11 (0,05–0,23) МЕ/мл. После очередного подкожного введения далтепарина C_{\max} 0,48 (0,26–0,66) МЕ/мл была достигнута через 2,0 (1,0–3,0) ч и коррелировала ($G = 0,52$; $p = 0,01$) с величиной дозы препарата. AUC 3,7 (1,9–7,0) МЕ·мл⁻¹·ч также зависела ($G = 0,94$; $p = 0,004$) от величины введенной дозы антикоагулянта и не зависела ($G = 0,19$; $p = 0,36$) от изменений величины клиренса креатинина 50,5 (36,0–99,0) мл·ч⁻¹. Достижение C_{\max} ($p = 0,027$; парный Т-тест) сопровождалось незначительным увеличением R (АПТВ) с 0,92 (0,82–1,15) до 1,2 (1,04–1,52) и снижением эндогенного потенциала тромбина до 1250,0 (870,0–1580,0) нМ/л·мин. C_{\min} 0,11 (0,05–0,23) МЕ/мл через 12 ч после введения очередной дозы 51,0 (45,0–72,0) МЕ/кг не отличалась ($p = 0,21$; U-тест) от таковой 0,17 (0,1–0,31) МЕ/мл после введения дозы 100,5 (91,0–141,0) МЕ/кг.

Подкожное введение с интервалом 12 ч терапевтической дозы надропарина 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг сопровождалось повышением специфической активности НМГ в крови до 0,66 (0,41–1,02) МЕ/мл через 3 ч после инъекции по сравнению ($p = 0,0002$; U-тест) с исходным значением 0,19 (0,09–0,23) МЕ/мл. Через 6 ч специфическая активность антикоагулянта 0,32 (0,25–0,4) МЕ/мл была ниже терапевтического минимума 0,5 МЕ/мл, рекомендованного авторами [4, 5]. Достижение C_{\max} сопровождалось увеличением ($p = 0,06$; парный Т-тест) R (АПТВ) с 1,13 (0,85–1,43) до 1,4 (1,2–1,7) и снижением ($p = 0,012$) эндогенного потенциала тромбина до 513,0 (245,0–1030,0) нМ/л·мин по сравнению с исходным значением 1621,0 (1020,0–1800,0) нМ/л·мин.

Подкожное введение в стационарном состоянии надропарина в дозе 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг 1 раз в сутки сопровождалось по сравнению ($p = 0,014$) с исходным значением повышением специфической активности до 0,82 (0,58–1,07) МЕ/мл. Через 12 ч после однократной инъекции 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг специфическая активность НМГ составляла 0,38 (0,51–0,28) МЕ/мл (что было ниже терапевтического порога у 5 из 6 пациентов), постепенно снижаясь к концу суток до 0,13 (0,07–0,19) МЕ/мл. AUC_{0–24} 8,5 (4,6–12,4) МЕ·мл⁻¹·ч естественно превышала ($p = 0,017$; U-тест) таковую AUC_{0–12} 4,6 (3,3–6,5) МЕ·мл⁻¹·ч, зарегистри-

рованную после подкожной инъекции 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг каждые 12 ч. Величина AUC_{0–24} 8,5 (4,6–12,4) МЕ·мл⁻¹·ч зависела ($G = 0,63$; $p = 0,03$) от повышения C_{\max} до 0,82 (0,58–1,07) МЕ/мл. Увеличение периода полувыведения надропарина до 4,3 (3,9–6,0) ч из крови пациентов, не имевших признаков печеночно-почечной недостаточности, было связано ($G = -0,87$; $p = 0,014$) с изменением клиренса эндогенного креатинина 95,0 (65,0–146,0) мл·ч⁻¹ и не зависело ($G = 0,13$; $p = 0,73$) от дозы НМГ. C_{\min} 0,13 (0,07–0,19) МЕ/мл через 24 ч после введения очередной дозы 203,0 (170,0–236,0) МЕ/кг не отличалась ($p = 0,21$; U-тест) от аналогичного показателя 0,19 (0,09–0,23) МЕ/мл при введении 93,5 (80,0–117,0) МЕ/кг каждые 12 ч.

При химиоиндуцированной тромбоцитопении после достижения стационарного состояния на фоне подкожного введения надропарина в дозе 62,0 (53,0–71,0) МЕ/кг каждые 12 ч C_{\min} антикоагулянта составила 0,3 (0,09–0,51) МЕ/мл. После очередного подкожного введения надропарина C_{\max} 0,55 (0,37–0,72) МЕ/мл была достигнута через 3,0 (1,0–3,0) ч. AUC 4,1 (2,9–7,1) МЕ·мл⁻¹·ч находилась в обратной зависимости ($G = -0,99$; $p = 0,004$) от величины клиренса эндогенного креатинина 120,7 (39,0–203,0) мл·ч⁻¹ и в прямой зависимости ($G = 0,45$; $p = 0,054$) от периода полувыведения 4,5 (3,6–6,1) ч. Достижение C_{\max} сопровождалось увеличением ($p = 0,062$; парный Т-тест) R (АПТВ) с 0,98 (0,72–1,23) до 1,14 (1,04–1,52) и способствовало торможению генерации тромбина, на что указывала величина эндогенного потенциала тромбина 1140,0 (1356,0–1670,0) нМ/л·мин по сравнению ($p = 0,045$; парный Т-тест) с исходным значением 1848 (1500,0–1920,0) нМ/л·мин (см. таблицу).

Обсуждение

Мы подтвердили известный постулат о том, что наиболее оптимальный способ введения гепарина для противотромботической терапии – непрерывное внутривенное титрование антикоагулянта с постоянной скоростью. Наибольшая AUC 16,6 (11,5–19,0) МЕ·мл⁻¹·ч зарегистрирована на фоне непрерывного внутривенного введения далтепарина с постоянной скоростью. Величина вводимой после коррекции суточной дозы натриевой соли далтепарина как для внутривенного 201,0 (180,0–265,0) МЕ/кг, так и подкожного введения 201,0 (180,0–280,0) МЕ/кг у половины пациентов превышала стартовую дозу 200 МЕ/кг, рекомендованную инструкцией. Аналогичная ситуация выявлена при подкожном введении надропарина. Вводимая суточная доза надропарина превышала стартовую дозу 86 анти-Ха МЕ/кг в виде 2 подкожных инъекций, рекомендованную инструкцией, в 11 из 16 наблюдений – в 5-й и 6-й группах.

Достижение терапевтического минимума 0,5 анти-Ха МЕ/мл после подкожного введения 1 раз в сутки кальциевой соли надропарина, позиционированной

Фармакокинетика низкомолекулярных гепаринов при тромбозах, осложнившихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, Me (10–90-й процентилях)
 Pharmacokinetics of low-molecular heparins in thrombosis, complicated treatment of children with oncological diseases, Me (10–90th percentiles)

Показатель Parameter	Далтепарин натрия Dalteparin sodium			Надропарин кальция Nadroparin calcium		
	подкожно 51,0 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 6) subcutaneous 51,0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (<i>n</i> = 6)	подкожно 100,5 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 18) subcutaneous 100,5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (<i>n</i> = 18)	внутривенно титрование (<i>n</i> = 6) intravenously 201,0 anti Xa IU/kg titration (<i>n</i> = 6)	подкожно 62,0 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 6) subcutaneous 62,0 anti Xa IU/kg × 2 times daily (<i>n</i> = 6)	подкожно 93,5 анти-Xa ME/кг 2 раза в сутки (<i>n</i> = 10) subcutaneous 93,5 anti Xa IU/kg × 2 times daily (<i>n</i> = 10)	подкожно 203,0 анти-Xa ME/кг 1 раз в сутки (<i>n</i> = 6) subcutaneous 203,0 anti Xa IU/kg × once a day (<i>n</i> = 6)
Группа Group	1	2	3	4	5	6
Масса тела, кг Body weight, kg	52,0 (40,0–75,0)	50,0 (36,0–73,0)	49,0 (40,0–65,0)	53,0 (38,0–68,0)	51,0 (32,0–67,0)	49,0 (41,0–57,0)
Уровень тромбоцитов крови, 10 ⁹ /л Blood platelets, 10 ⁹ /L	80,0 (55,0–98,0)	223,0 (201,0–319,0)	236,0 (222,0–361,0)	85,0 (73,0–100,0)	315,0 (184,0–482,0)	326,0 (188,0–466,0)
Суточная доза, анти-Xa ME/кг Daily dose, anti Xa IU/kg	102,0 (80,0–144,0) <i>p</i> _{1–2} = 0,002	201,0 (180,0–280,0) <i>p</i> _{2–3} = 0,95	201,0 (180,0–265,0) <i>p</i> _{3–1} = 0,003	124,0 (105,0–142,0) <i>p</i> _{4–5} = 0,005	187,0 (160,0–235,0) <i>p</i> _{5–6} = 0,83	203,0 (170,0–236,0) <i>p</i> _{6–4} = 0,01
Введено с кратностью каждые 12 ч, анти-Xa ME/кг Administered every 12 hours, anti Xa IU/kg	51,0 (40,0–72,0) <i>p</i> _{1–2} = 0,009	100,5 (91,0–141,0)	–	62,0 (53,0–71,0) <i>p</i> _{4–5} = 0,005	93,5 (80,0–117,0)	–
Исходная активность, анти-Xa ME/мл Initial, anti Xa IU/ml	0,11 (0,05–0,23)	0,17 (0,1–0,31)	0,15 (0,12–0,35)	0,3 (0,09–0,51)	0,19 (0,09–0,23)	0,13 (0,07–0,19)
Максимальная специфическая активность (<i>C</i> _{max}), анти-Xa ME/мл Maximum specific activity (<i>C</i> _{max}), anti Xa IU/ml	0,48* (0,26–0,66) <i>p</i> _{1–2} = 0,03	0,65* (0,53–0,88) <i>p</i> _{2–3} = 0,96	0,69* (0,46–0,83) <i>p</i> _{3–1} = 0,03	0,55* (0,37–0,72) <i>p</i> _{4–5} = 0,08	0,66* (0,41–1,02) <i>p</i> _{5–6} = 0,04	0,82* (0,58–1,07) <i>p</i> _{6–4} = 0,045
Время достижения <i>C</i> _{max} , ч Time to achieve <i>C</i> _{max} , hour	2,0 (1,0–3,0) <i>p</i> _{1–2} = 0,15	3,0 (1,0–3,0)	–	3,0 (1,0–3,0) <i>p</i> _{4–5} = 0,8	3,0 (3,0–3,0) <i>p</i> _{5–6} = 0,75	3,0 (1,0–3,0) <i>p</i> _{6–4} = 0,95
Время полувыведения (<i>T</i> _{1/2}), ч Half-life (<i>T</i> _{1/2}), hour	4,1 (3,6–5,2) <i>p</i> _{1–2} = 0,28	4,3 (2,9–5,0)	–	4,5 (3,6–6,1) <i>p</i> _{4–5} = 0,32	4,6 (3,6–6,4) <i>p</i> _{5–6} = 0,8	4,3 (3,9–6,0) <i>p</i> _{6–4} = 0,15
Площадь под фармакокинети- ческой кривой (AUC), ME·мл ⁻¹ ·ч Area under the pharmacokinetic curve (AUC), IU·ml ⁻¹ ·hour	3,7 (1,9–7,0) <i>p</i> _{1–2} = 0,39	4,7 (2,3–6,4) <i>p</i> _{2–3} = 0,002	16,6 (11,5–19,9) <i>p</i> _{3–1} = 0,001	4,1 (2,9–7,1) <i>p</i> _{4–5} = 0,08	4,6 (3,3–6,5) <i>p</i> _{5–6} = 0,017	8,5* (4,6–12,4) <i>p</i> _{6–4} = 0,029

Окончание таблицы
End of table

Показатель Parameter	Далтепарин натрия Dalteparin sodium			Надропарин кальция Nadroparin calcium		
	ПОДКОЖНО 51,0 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки ($n = 6$) subcutaneous 51.0 anti Xa IU/kg \times 2 times daily ($n = 6$)	ПОДКОЖНО 100,5 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки ($n = 18$) subcutaneous 100.5 anti Xa IU/kg \times 2 times daily ($n = 18$)	внутривенно титрование ($n = 6$) intravenously 201,0 anti Xa IU/kg titration ($n = 6$)	ПОДКОЖНО 62,0 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки ($n = 6$) subcutaneous 62.0 anti Xa IU/kg \times 2 times daily ($n = 6$)	ПОДКОЖНО 93,5 анти-Ха МЕ/кг 2 раза в сутки ($n = 10$) subcutaneous 93.5 anti Xa IU/kg \times 2 times daily ($n = 10$)	ПОДКОЖНО 203,0 анти-Ха МЕ/кг 1 раз в сутки ($n = 6$) subcutaneous 203.0 anti Xa IU/kg \times once a day ($n = 6$)
Клиренс эндогенного креатина, мл·мин ⁻¹ Endogenous creatine clearance, ml·min ⁻¹	50,5 (36,0–99,0) $p_{1-2} = 0,03$	121,0 (58,0–173,0) $p_{2-3} = 0,26$	133,0 (70,0–337,0) $p_{3-1} = 0,026$	120,7 (39,0–203,0) $p_{4-5} = 0,85$	123,0 (90,0–157,0) $p_{5-6} = 0,32$	95,0 (65,0–146,0) $p_{6-4} = 0,031$
Минимальная R (АПТВ) до введения Minimum R (APTT) before administration	0,92 (0,82–1,15) $p_{1-2} = 0,73$	1,12 (0,82–1,28) $p_{2-3} = 0,68$	1,15 (0,9–1,2) $p_{3-1} = 0,08$	0,98 (0,72–1,23) $p_{4-5} = 0,8$	1,13 (0,85–1,43) $p_{5-6} = 0,9$	1,15 (0,76–1,54) $p_{6-4} = 0,6$
Максимальная R (АПТВ) после введения Maximum R (APTT) after administration	1,2 (1,04–1,52) $p_{1-2} = 0,56$	1,57* (1,0–1,7) $p_{2-3} = 0,45$	1,6* (1,3–1,9) $p_{3-1} = 0,052$	1,14 (1,04–1,52) $p_{4-5} = 0,035$	1,4 (1,2–1,7) $p_{5-6} = 0,28$	1,89* (1,6–2,7) $p_{6-4} = 0,051$
Эндогенный потенциал тромбина до введения, нМ/л·мин Endogenous thrombin potential before administration, nM/L·min	1690,0 (1300,0– 1900,0) $p_{1-2} = 0,25$	1508,0 (933,0–1658,0) $p_{2-3} = 0,36$	1730,0 (1540,0– 1950,0) $p_{3-1} = 0,62$	1848,0 (1500,0– 1920,0) $p_{4-5} = 0,35$	1621,0 (1020,0–1800,0) $p_{5-6} = 0,54$	1460,0 (802,0–2117,0) $p_{6-4} = 0,06$
Эндогенный потенциал тромбина после введения, нМ/л·мин Endogenous thrombin potential after administration, nM/L·min	1250,0 (870,0–1580,0) $p_{1-2} = 0,003$	350,0* (140,0–950,0) $p_{2-3} = 0,43$	480,0* (240,0–870,0) $p_{3-1} = 0,004$	1140,0* (1356,0– 1670,0) $p_{4-5} = 0,002$	513,0* (245,0–1030,0) $p_{5-6} = 0,51$	443,0* (354,0–680,0) $p_{6-4} = 0,0051$

* Достоверность различия для попарно связанных вариантов до и после введения (парный T-тест, $p < 0,05$).

Примечание. p – достоверность различия (U-тест) между группами (1, 2, 3 и 4, 5, 6). R – относительная величина; АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время.

* Significance of the difference for the pairwise related variants before and after administration (T-test, $p < 0.05$)

Note. p – the significance of differences between groups (1, 2, 3 and 4, 5, 6) according to the Mann–Whitney criterion. R – relative value; АПТВ – activated partial thromboplastin time.

преимущественно для подкожных инъекций, в дозе 203,0 (170,0–236,0) анти-Ха МЕ/кг зарегистрировано в течение первых 12 ч после инъекции. При введении суточной дозы надропарина 187,0 (169,0–235,0) анти-Ха МЕ/кг путем введения 93,5 (80,0–117,0) анти-Ха МЕ/кг с интервалом 12 ч терапевтический диапазон был зарегистрирован в течение первых 6 ч после очередной инъекции. Промежуток времени от момента регистрации снижения специфической активности менее 0,5 анти-Ха МЕ/мл до очередной инъекции, на протяжении которого не достигнут терапевтический порог, при введении 2 раза в сутки составлял 6 ч, а при введении суточной дозы в виде 1 подкожной инъекции – 12 ч. Поэтому более физиологично (но менее удобно) подкожное введение суточной дозы кальциевой соли надропарина в виде 2 инъекций (50 % суточной дозы каждая).

Площадь под фармакокинетической кривой далтепарина независимо от режима введения зависела от максимальной специфической активности и периода полувыведения. Не выявлено для далтепарина взаимосвязи между AUC и величиной клиренса эндогенного креатинина. В противоположность далтепарину величина AUC после введения надропарина была тесно связана с клиренсом эндогенного креатинина. По мнению ряда исследователей, НМГ выводятся преимущественно почками. Отсутствие связи между величинами AUC и клиренса эндогенного креатинина 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.

Зарегистрированный нами период полувыведения далтепарина из крови детей с тромбозом во время программного лечения онкологического заболевания после достижения стационарного состояния составил от 3 до 5 ч (медиана 4,1 и 4,3 ч для различных групп), надропарина – от 3,5 до 6 ч (медиана 4,3 и 4,6 ч для различных групп). Разброс показателей косвенно указывал на неоднородность групп, что связано, по-видимому, с особенностями специфической химиотерапии и сопроводительной инфузионной терапии при различных злокачественных новообразованиях и гемобластозах.

Результаты сравнительного клинического исследования 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) [12]. При условии, что у детей старше 7 лет скорость клубочковой фильтрации, объем внеклеточной жидкости, а следовательно, и кажу-

щийся объем распределения не отличаются от таковых у взрослых пациентов, можно предположить, что выявленные фармакокинетические различия далтепарина и надропарина могут быть обусловлены структурой и свойствами молекул лекарственных средств. Авторами зарегистрирован более короткий (2,3–2,8 ч) период полувыведения далтепарина (87 % выводится почками) по сравнению с периодом полувыведения (3,7 ч) надропарина (98 % выводится почками) [13]. Следует обратить внимание на существенные различия в периодах полувыведения НМГ, приведенных различными авторами для взрослых пациентов: для далтепарина – 2,3–2,8 ч, для надропарина – 3,7 ч [13, 14], тогда как в другой публикации соответствующие показатели составили 2,0–5,0 и 2,2–3,5 ч [15]. Одна из вероятных причин такого расхождения может быть связана с тем, что после повторных введений НМГ, например далтепарина, пациенту с тромбозом период полувыведения увеличивался до 5 ч, а после однократного введения донорам период полувыведения не превышал 3,0–4,0 ч [14]. При подкожном введении НМГ максимальный эффект в виде повышения специфической активности анти-Ха исследователи регистрировали через 3–4 ч после инъекции.

Повышение специфической активности далтепарина до 0,65 (0,53–0,88) анти-Ха МЕ/мл сопровождалось увеличением R (АПТВ) до 1,57 (1,0–1,7) и торможением генерации тромбина до 350,0 (140,0–950,0) нМ/л·мин, что мало отличалось от значений соответствующих показателей R (АПТВ) 1,4 (1,2–1,7) ($p = 0,48$; U-тест) и эндогенного потенциала тромбина 513,0 (245,0–1030,0) нМ/л·мин ($p = 0,28$; U-тест), зарегистрированных в присутствии надропарина с активностью 0,66 (0,41–1,02) анти-Ха МЕ/мл ($p = 0,67$).

Отсутствие различий в активности естественных антикоагулянтов, в том числе антитромбина III, у детей в возрасте 6–17 лет [16] позволяет сравнивать изменения величин такого общеклагуляционного показателя, как АПТВ, с присутствием НМГ у пациентов с тромбозами в исследуемых группах. Достижение терапевтического диапазона специфической активности НМГ не привело к выраженным гипокоагуляционным изменениям, повышающим риск кровотечения. Исследователи в условиях эксперимента *in vitro* продемонстрировали линейную зависимость специфической активности НМГ от способности антикоагулянта увеличивать АПТВ и тормозить генерацию тромбина. При этом различные НМГ в сопоставимых дозах обладали выраженной в разной степени способностью влиять на АПТВ и эндогенный потенциал тромбина [17]. 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. Регистрация более

доступного лабораторного показателя, такого как АПТВ, перед очередной подкожной инъекцией НМГ позволяет косвенно оценить кумулятивный эффект НМГ при подозрении на передозировку. Дополнительное определение специфической активности НМГ спустя 3–4 ч после подкожного введения антикоагулянта позволит оценить достижение терапевтического порога.

Через 3 ч после введения далтепарина в дозе 51,0 (40,0–72,0) МЕ/кг достижение C_{\max} 0,48 (0,26–0,66) МЕ/мл способствовало торможению генерации тромбина до 1250,0 (870,0–1580,0) нМ/л мин, что мало отличалось ($p = 0,09$; Т-тест) от исходного 1690,0 (1300,0–1900,0) нМ/л мин при числе тромбоцитов периферической крови 80,0 (55,0–98,0) · 10⁹/л. Аналогичная ситуация отмечена при введении редуцированной дозы надропарина на фоне химиоиндуцированной тромбоцитопении. Минимальное торможение генерации тромбина на фоне введения редуцированных доз далтепарина и надропарина было зарегистрировано в бедной тромбоцитами плазме. Методика исследования бедной тромбоцитами (или бестромбоцитарной) плазмы не позволяет количественно оценить реальный вклад сниженного числа тромбоцитов в процесс генерации тромбина на фоне введения редуцированной дозы НМГ в условиях тромбоцитопении. Поэтому дальнейшее изучение генерации тромбина в тромбоцитарной плазме в динамике химиоиндуцированной тромбоцитопении позволит обосновать режим снижения дозы НМГ в зависимо-

сти от содержания тромбоцитов в крови у пациентов с тромбозами.

Заключение

Таким образом, мы подтвердили, что у детей с венозным тромбозом наиболее оптимальным способом применения НМГ является внутривенное введение антикоагулянта с постоянной скоростью. Подкожное введение 50 % суточной дозы надропарина с интервалом 12 ч предпочтительнее, чем однократное применение 100 % суточной каждые 24 ч. Не выявлено существенных преимуществ надропарина перед далтепарином при использовании антикоагулянтов в сопоставимых дозах в случае венозных тромбозов, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями.

Контроль адекватности дозы НМГ может быть выполнен на любом этапе лечения. Специфическую активность надропарина и далтепарина целесообразно регистрировать перед очередной подкожной инъекцией (при подозрении на передозировку) и спустя 3–4 ч после введения для контроля достижения терапевтического эффекта. Увеличение хронометрических показателей косвенно отражает присутствие антикоагулянта в крови, но не позволяет объективно оценить достижение терапевтического эффекта. Применение НМГ при тромбозах, осложнивших лечение детей со злокачественными новообразованиями, требует контроля для принятия решения о корректности выбора дозы антикоагулянта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Monagle P., Cuello C.A., Augustine C. et al. American Society of Hematology 2018 Guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of pediatric venous thromboembolism. *Blood Adv* 2018;2(22):3292–16. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024786.
2. Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. и др. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):66–74. [Zharkov P.A., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A. et al. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(1): 66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-66-74.
3. Smythe M.A., Priziola J., Dobesh P.P. et al. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41(1):165–86. DOI: 10.1007/s11239-015-1315-2.
4. Monagle P., Chalmers E., Chan A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edn.). *Chest* 2008;133(6 Suppl):887S–968S. DOI: 10.1378/chest.08-0762.
5. Monagle P., Chan A.K., Goldenberg N.A. et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (9th edn.). *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S–01S. DOI: 10.1378/chest.11-2308.
6. Свирин П.В., Ларина Л.Е., Жарков П.А. и др. Педиатрические тромбозы: применение далтепарина натрия для лечения и профилактики. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2015;2(1):61–5. [Svirin P.V., Larina L.E., Zharkov P.A. et al. Pediatric thrombosis: application of dalteparin for treatment and prevention. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2015;2(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-61-65.
7. 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. DOI: 10.1111/jth.12716.
8. Kerlin B., Stephens J., Hogan M. et al. Development of a pediatric-specific clinical probability tool for diagnosis of venous thromboembolism: a feasibility study. *Pediatr Res* 2015;77(3):463–71. DOI: 10.1038/pr.2014.198.
9. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31–41. DOI: 10.1159/000180580.
10. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known (reprint from *Arch Intern Med* 1916;17:863). *Nutrition* 1989;5:303–11.
11. Fareed J., Ma Q., Florian M. et al. Unfractionated and low-molecular-weight

- heparins, basic mechanism of action and pharmacology. *Sem Cardiothor Vasc Anesthes* 2003;7(4):357–77.
DOI: 10.1177/108925320300700402.
12. Trame M.N., Mitchell L., Krumpel A. et al. Population pharmacokinetics of enoxaparin in infants, children and adolescents during secondary thrombo-embolic prophylaxis: a cohort study. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1950–8.
DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03964.x.
 13. Falanga A., Vignoli A., Diani E., Marchetti M. Comparative assessment of low-molecular-weight heparins in cancer from the perspective of patient outcomes and survival. *Patient Related Outcome Measures* 2011;2:175–88.
DOI: 10.2147/PROM.S10099.
 14. Nutescu A., Burnett A., Fanikos J. et al. Erratum to: pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42(2):296–311.
DOI: 10.1007/s11239-016-1363-2.
 15. Janknegt R., Levi M., Nurmohamed M. et al. Low molecular weight heparins. Drug selection by means of the SOJA method. *J Drug Assessment* 2001;4:S105–28.
 16. Toulon P., Berruyer M., Brionne-Francois M. et al. Age dependency for coagulation parameters in pediatric populations. Results of a multicenter study aimed at defining the age-specific reference ranges. *Thromb Haemost* 2016;116(1):9–15.
DOI: 10.1160/TH15-12-0964.
 17. Thomas O., Lybeck E., Strandberg K. et al. 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* 2015;10(1):e0116835.
DOI: 10.1371/journal.pone.0116835.

Вклад авторов

В.В. Дмитриев: разработка концепции и дизайна исследования; сбор и обработка клинических данных;
Н.В. Липай: предоставление лабораторных материалов для исследования;
Н.В. Мигаль: сбор и обработка клинических данных;
И.В. Бегун: ультразвуковая визуализация тромбоза;
Е.В. Дмитриев: расчет фармакокинетических показателей.

Authors' contributions

V.V. Dmitriev: study concept and design, collection and analysis of clinical data;
N.V. Lipay: provision of laboratory research materials;
N.V. Migal: collection and analysis of clinical data;
I.V. Begun: ultrasound imaging of thrombosis;
E.V. Dmitriev: calculation of pharmacokinetic parameters.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.В. Дмитриев / V.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0002-2738-429X>
Н.В. Липай / N.V. Lipay: <https://orcid.org/0000-0002-8304-1005>
Е.В. Дмитриев / E.V. Dmitriev: <https://orcid.org/0000-0003-0233-7718>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» Минздрава Республики Беларусь. Протокол № 12 от 26.12.2016.
Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Protocol No. 12 dated 26.12.2016.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.