

doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128



Обзорная статья/Review article

Парнапарин в хирургии, сосудистой хирургии и в смежных дисциплинах

Д.А. Лаврентьев[✉], ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

А.Е. Зотиков, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Резюме

Обзор литературы посвящен использованию парнапарина в различных специальностях хирургического профиля. Основным показанием для применения парнапарина является его использование для профилактики и лечения тромбозомболических осложнений. В обзоре авторы подробно останавливаются на сравнительных исследованиях эффективности низкомолекулярных гепаринов и нефракционированного гепарина. Подробно обсуждается фармакокинетика и фармакодинамика парнапарина, его структура и влияние на звенья гемостаза. При недостатке данных прямых сравнительных исследований различных низкомолекулярных гепаринов авторы приводят данные сетевого метаанализа, позволяющего путем косвенного сравнения выявить преимущества конкретного низкомолекулярного гепарина. Анализируется эффективность парнапарина и других низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбозомболических осложнений, лечения тромбоза глубоких вен и посттромбофлебитического синдрома. Отдельно освещены вопросы эффективности парнапарина при хронической артериальной недостаточности и использования при остром коронарном синдроме. Заключительная часть обзора посвящена перспективному, но малоизученному направлению профилактики рестенозов и предупреждению прогрессирования атеросклероза. Проведенные экспериментальные исследования позволяют утверждать, что парнапарин является одним из наиболее эффективных низкомолекулярных гепаринов в плане профилактики тромбозомболических осложнений. Парнапарин в сравнении с нефракционированным гепарином достоверно значительно снижает частоту тромбоза глубоких вен и одновременно понижает шанс больших кровотечений. Коррекция дозы осуществляется не по массе тела, а по факторам риска тромбоза, и ожирение является лишь одним из них, учитываемым при выборе дозы. Среди низкомолекулярных гепаринов парнапарин – один из наиболее сильных препаратов, снижающих пролиферативную и миграционную способность гладко-мышечных клеток, однако для оценки перспективности применения парнапарина в профилактике рестенозов необходимы дополнительные исследования.

Ключевые слова: парнапарин, низкомолекулярные гепарины, тромбоз глубоких вен, хроническая артериальная недостаточность, хроническая венозная недостаточность

Для цитирования: Лаврентьев Д.А., Зотиков А.Е. Парнапарин в хирургии, сосудистой хирургии и в смежных дисциплинах. *Атеротромбоз*. 2020;(2):115-128. doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parnaparin in surgery, vascular surgery and associated disciplines

Dmitry A. Lavrentyev[✉], ORCID: 0000-0002-6480-6084, e-mail: lavrdoc94@gmail.com

Andrey E. Zotikov, ORCID: 0000-0002-1688-7756, e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

A literature review is dedicated to the use of Parnaparin in various surgical specialties. Prevention and treatment of thromboembolic complications is the major indication for the use of Parnaparin. In the review, the authors dwell on comparative studies of the efficacy of low molecular weight heparins and unfractionated heparin. They also discuss in detail pharmacokinetics and pharmacodynamics of Parnaparin, its structure and effect on hemostasis components. Due to lack of direct comparative studies of various low molecular weight heparins, the authors provide reviews based on the network meta-analysis, which allowed them to identify the advantages of a specific low molecular weight heparin by indirect comparison.

There are few direct comparative studies of various low molecular weight heparins in the literature, which does not allow for an objective assessment of their advantages and disadvantages. The authors do not only provide literature data on direct comparative studies, but also show data on indirect comparisons (network meta-analysis). They analysed the efficacy of Parnaparin and other low molecular weight heparins for the prevention of thromboembolic complications, treatment of deep vein thrombosis and post-thrombotic

syndrome. The issues of the efficacy of Parnaparin in chronic arterial insufficiency and use in acute coronary syndrome are highlighted separately. The final part of the review is concerned with a promising, but little-known area of prophylaxis of restenosis and prevention of atherosclerosis progression. Experimental studies have allowed us to state that Parnaparin is one of the most effective low molecular weight heparins as far as thromboembolic complications are concerned. Parnaparin significantly reduces frequency of DVT events and, at the same time, decreases major bleeding risk as compared with unfractionated heparin. No dose adjustment is required in obese patients. Dose adjustments are based not on body weight but on risk factors for thrombosis, and obesity is only one of them to be considered to choose a dose. Among low molecular weight heparins, Parnaparin is one of the most potent drugs that reduces the proliferative and migratory capacity of smooth muscle cells; however, further research is needed to assess the prospects of using Parnaparin for the prevention of restenosis.

Keywords: Parnaparin, low molecular weight heparins, deep vein thrombosis, chronic arterial insufficiency, chronic venous insufficiency

For citation: Lavrentyev D.A., Zotikov A.E. Parnaparin in surgery, vascular surgery and related disciplines. *Aterotromboz = Atherothrombosis*. 2020;(2):115-128. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-2-115-128.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одно из наиболее грозных, а порой и фатальных осложнений у больных после перенесенных онкологических, ортопедических и общехирургических операций. Источником ТЭЛА в большинстве случаев являются эмбологенные тромбозы глубоких вен (ТГВ) таза и нижних конечностей. Венозный тромбоз развивается при наличии триады, описанной еще Р. Вирховым: повреждение сосудистой стенки, замедление тока крови и гиперкоагуляция, что нередко наблюдается в послеоперационном периоде.

Наибольшую опасность представляют флотирующие тромбы и тромбоз, распространяющийся от подколенной ямки в проксимальном направлении на илеофemorальный и илеокавальный сегменты, так называемый проксимальный ТГВ [1]. К факторам риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) относят пожилой возраст больных и факторы, влияющие на свертывающую и противосвертывающую систему (злокачественные опухоли, антифосфолипидный синдром, наличие варикоза, прием оральных противозачаточных средств, длительная гиподинамия). Особую опасность представляют врожденные тромбофилии (дефициты антитромбина III, протеинов C/S, лейденская мутация V-фактора, гипергомоцистемия, повышенное содержание фактора VIII и др.). В послеоперационном периоде ТГВ часто

не имеют ярких клинических проявлений, поэтому диагностика их только на основе клинических симптомов не всегда возможна. Основным диагностическим методом является дуплексное сканирование (ДС). Высокая чувствительность и специфичность этого метода в сочетании с его малой инвазивностью сделали его основным как при проведении диагностики ТГВ в рутинной клинической практике, так и в рандомизированных сравнительных исследованиях.

«КАНОНИЧЕСКИЕ» ПОКАЗАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

За долгие годы применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) была доказана их эффективность в предупреждении ТГВ и ТЭЛА. Использование НФГ не предотвращает, но позволяет снизить частоту развития ТГВ в два раза [1]. Большинство крупных рандомизированных исследований были выполнены в 80-х и 90-х гг. прошлого века. За это время были детально разработаны показания и апробированы различные схемы применения НМГ. Основным показанием для применения НМГ остается профилактика и лечение ТЭО, включающих в себя тромбоз глубоких вен и ТЭЛА. Эффективность профилактики ТГВ при использовании парнапарина составляет 96,6%, эноксапарина – 94,9%, надропарина – 85,8%

и НФГ – 93,0% [2]. Ряд проведенных метаанализов, сравнивающих объединенные группы различных НМГ и НФГ, показали большую эффективность первых в отношении снижения риска ТГВ [3–4]¹. В отношении частоты ТЭЛА мнения исследователей расходятся. В одном из метаанализов было отмечено снижение риска ТЭЛА [3]. В ряде других исследований статистически достоверных различий при использовании НМГ и НФГ получено не было [4]². Между тем известно, что различные НМГ сильно отличаются друг от друга фармакодинамикой и фармакокинетикой [5, 6]. Поэтому экстраполяция данных об успешном клиническом использовании одних НМГ на другие некорректна. Объективным критерием эффективности НМГ является не только частота снижения проксимального ТГВ при его использовании, но и риск больших и малых кровотечений. В литературе мало прямых сравнительных исследований различных НМГ, и это, естественно, не позволяет объективно оценивать преимущества и недостатки различных НМГ. В последнее время для анализа эффективности препаратов при отсутствии прямых сравнительных исследований применяется сетевой метаанализ [7], в котором выборка увеличивается за счет методики непрямых сравнений. Ни один из включенных в сетевой метаанализ НМГ не продемонстрировал статистически достоверного снижения частоты ТЭЛА, однако при использовании парнапарина выявлен статистически недостоверный тренд в этом направлении [7]. В РФ использование НМГ и НФГ регламентируется рядом стандартов,

согласительными документами и методическими рекомендациями [8–12]. Еще одним важным аспектом является экономическая составляющая использования этих препаратов. По данным некоторых авторов, парнапарин является одним из самых бюджетных НМГ для профилактики и лечения венозных осложнений [2]. Имеются данные об успешном использовании парнапарина при остром коронарном синдроме, облитерирующих заболеваниях нижних конечностей и профилактике прогрессирования атеросклероза, однако данному вопросу посвящено значительно меньшее количество публикаций [13–15].

СВОЙСТВА И ОСОБЕННОСТИ ПАРНАПАРИНА

Парнапарин представляет собой НМГ со средней молекулярной массой 4,5 кДа. Особенностью получения этого препарата является оригинальный процесс фрагментации, в ходе которой удается сохранить гомогенность молекулярной массы и длины каждого фрагмента [16]. Достаточно короткие фрагменты позволяют поддерживать отношение анти-Ха/анти-IIa-активности на уровне более 4 [17]. Проведенные исследования показали, что парнапарин в большей степени подавляет Ха-фактор, чем фактор IIa, и отношение анти-Ха/анти-IIa-парнапарина выше, чем у НФГ [14, 18]. Подавление Ха-фактора проходит более интенсивно и длится существенно дольше, чем анти-IIa-активность. Анти-Ха-активность сохраняется до 20 ч при дозе парнапарина 6400 МЕ, в то время как анти-IIa-активность не обнаруживается уже через 4–8 ч [19]. Пик активности анти-Ха наблюдается через три часа после подкожного введения и через пять минут после внутривенного введения препарата независимо от дозы [16]. Среди препаратов, зарегистрированных в РФ, парнапарин хотя и уступает некоторым НМГ в отношении минимальной средней молекулярной массы и соотношении

¹ ГОСТ Р 56377–2015. Национальный стандарт РФ. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозэмболических синдромов. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200119183>.

² ГОСТ Р 56377–2015. Национальный стандарт РФ. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Профилактика тромбозэмболических синдромов. М.: Стандартинформ; 2015. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200119183>.

анти-Ха- и анти-Па-активности, но превосходит другие препараты по гомогенности молекулярной массы и имеет наибольший период полувыведения. Особенность получения парнапарина с помощью уникальной процедуры фрагментации способствует сохранению гомогенности его структуры и длины каждого фрагмента, что обеспечивает стабильность фармакокинетических свойств, и с клинической точки зрения отражается в высоком профиле эффективности и безопасности применения. Период полувыведения составляет шесть часов [20]. Парнапарин так же, как и другие НМГ, метаболизируется в печени и почках, а выводится преимущественно почками [17]. Однако вопросы фармакокинетики препарата в условиях почечной и печеночной недостаточности изучены недостаточно. Снижение анти-Ха-эффекта зависит от клиренса креатинина, пороговое значение которого для предупреждения накопления препарата и увеличения риска геморрагических осложнений составляет более 30 мл/мин. В то же время профилактическая доза парнапарина не увеличивает риск кровотечений даже у больных с тяжелой почечной недостаточностью [21].

В исследованиях *in vitro* было показано, что парнапарин в большей степени, чем эноксапарин, подавляет тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза. Парнапарин также препятствует образованию агрегатов тромбоцитов и полиморфно нуклеарных лейкоцитов и воздействует на связывание фибриногена с тромбоцитами [22–24].

Одним из существенных осложнений гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), которая вызвана образованием гепарин-зависимых антител иммуноглобулина класса G, связанная с изменением структур на тромбоцитарном факторе 4 (ТФ-4). Измененная структура распознается иммунокомпетентными клетками в качестве чужеродного белка. Частота ГИТ при применении НФГ

составляет примерно 0,8% [16]. Риск развития ГИТ при применении НМГ примерно в три раза ниже [25]. Рекомендуется при длительном применении парнапарина два раза в неделю в течении первого месяца оценивать количество тромбоцитов [26].

ВЕС ПАЦИЕНТА И ВЫБОР ДОЗЫ ПРЕПАРАТА

Было проведено 14 рандомизированных исследований, в большинстве случаев у пациентов после обширных хирургических вмешательств и ортопедических операций [27–31]. Единичные исследования касались профилактики венозных осложнений после кардиохирургических [32], сосудистых вмешательств [33] и урологических операций [34]. В исследованиях, как правило, оценивалась эффективность дозы 3200 МЕ анти-Ха, 4250 МЕ анти-Ха и 6400 МЕ анти-Ха. Согласно рекомендациям длительность антикоагулянтной терапии при хирургических операциях составляет две недели, при ортопедических операциях – пять-шесть недель до окончания иммобилизации, при онкологических операциях – до четырех недель [8, 9]. Во всех исследованиях была доказана эффективность парнапарина при профилактике ТГВ. Парнапарин как минимум не уступал НФГ.

У больных со средним риском ТГВ профилактику начинали за два часа до операции [35]. У больных с высоким риском терапию начинали за 12 ч до операции. В двух крупных исследованиях, включавших 610 и 173 пациента, получавших парнапарин в дозе 3200 МЕ и 6400 МЕ анти-Ха один раз в сутки после выполненных хирургических вмешательств, было получено статистически достоверное двух- и шестикратное снижение частоты проксимальных ТГВ по сравнению с пациентами, получавшими НФГ 5000 МЕ два раза в сутки (3,2 и 6,3%, $p < 0,05$, и 1,1 и 7,1%, $p = 0,38$) [29, 36]. Частота ТЭЛА статистически достоверно не изменялась.

Ряд авторов подтверждает положение, что выбор дозы должен производиться

в зависимости от массы тела и в особенности у пациентов, получающих терапевтическую дозу парнапарина [37, 38]. В то же время другие авторы отрицают необходимость увеличения профилактической дозы даже у пациентов с избыточным весом. В 2014 г. D. Imberti et al. на основании результатов исследования BAFLUX опубликовали статью об использовании различных доз парнапарина для предупреждения ТГВ в бариатрической хирургии. Были проведены рандомизированные исследования 358 пациентов с ожирением. Эти исследования показали, что профилактическая доза 4250 МЕ анти-Ха не уступает дозе 6400 МЕ анти-Ха в профилактике возникновения ТГВ [39]. Степень ожирения не играет роли в выборе дозы для профилактики венозных осложнений. Эти чрезвычайно важные данные согласуются с результатами, полученными у больных с ожирением при использовании других НМГ, таких как далтепарин [40], надропарин [41] и эноксапарин [42]. Таким образом, стандартная доза парнапарина, рекомендованная при повышенном риске ТГВ, достаточна в бариатрической хирургии для профилактики ТГВ и нет нужды увеличивать эту дозу.

ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

В 2015 г. W. Du et al. опубликовали рандомизированное контролируемое исследование, включающее 665 пациентов, которым были выполнены спинальные операции, в большинстве случаев по поводу опухолей и травматических повреждений позвоночника. В качестве препаратов для профилактики венозных тромбозов были использованы профилактические дозы парнапарина и ривароксабана. В послеоперационном периоде оценивались частота ТГВ на основании результатов дуплексного сканирования, частота ТЭЛА, частота больших и малых кровотечений. Ни по одному из показателей не было получено статистически достоверных различий, хотя частота ТГВ была

чуть ниже в группе получающих ривароксабан – 1,7% по сравнению с 3,1% у получающих парнапарин. Частота больших и малых кровотечений, наоборот, оказалась чуть ниже в группе больных, получающих парнапарин, – 0,3% по сравнению с 0,6% в группе пациентов, где для профилактики использовался ривароксабан. Частота ТЭЛА была одинаковая в обеих группах – 0,3% [43].

К.М. Морозов с соавт. провели сетевой анализ влияния парнапарина на риск развития ТГВ и ТЭЛА. При этом было обнаружено, что парнапарин статистически достоверно снижал риск ТГВ на 51% по сравнению с НФГ. В сравнении с эноксапарином различия оказались статистически недостоверными. Риск развития ТЭЛА был также ниже при использовании парнапарина по сравнению с НФГ [7].

Литературные данные, основанные на четырех рандомизированных исследованиях с подтвержденным, по данным ДС, ТГВ, свидетельствовали об эффективности парнапарина [44–47]. Проводилось сравнение эффективности доз парнапарина при подкожном введении один-два раза в сутки 6400 МЕ анти-Ха и 12800 МЕ анти-Ха. В двух других исследованиях сравнивались методики подкожного и внутривенного введения парнапарина. Сравнение проводилось с НФГ и надропарином. Во всех исследованиях парнапарин не уступал по эффективности препаратам сравнения в профилактике ТГВ и ТЭЛА. Проведенные сравнительные исследования эффективности лечения ТГВ парнапарином и надропарином не показали достоверных различий в частоте ТЭЛА, в прогрессировании тромбоза в проксимальном направлении, в риске развития повторных проксимальных ТГВ и частоты больших кровотечений [47].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Был проведен ряд рандомизированных исследований по сравнению парнапарина с НФГ

у больных с посттромбофлебитическим синдромом. Длительность наблюдения в различных исследованиях варьировала от 30 до 90 дней. Исследования включали от 46 до 92 больных. Статистически достоверных различий в эффективности парнапарина и НФГ не было выявлено. В то же время в двойном слепом исследовании было показано статистически значимое превосходство дозы 6400 МЕ анти-Ха над дозой 3200 МЕ анти-Ха парнапарина и над НФГ. Результаты основывались на снижении интенсивности симптомов ПТФС, уменьшении диаметра и отечности лодыжек и увеличении венозного оттока [48].

В начале 1990-х гг. R. Canova et al. провели сравнительное исследование пациентов с ПТФС, получавших парнапарин и НФГ. После 90-дневного лечения у больных, получавших парнапарин, отмечено увеличение максимального венозного потока, свидетельствующего о лучшей реканализации [49].

Интерес представляет также сравнительное исследование парнапарина и надропарина в лечении ПТФС. Оба препарата использовались в терапевтической дозе в первый месяц, и затем в течение двух месяцев пациенты получали профилактическую дозу. Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий, в основных конечных точках были получены интересные данные, касающиеся реканализации глубоких вен при ПТФС. Начиная с третьего месяца с момента появления клиники ТГВ у больных, получающих парнапарин, была отмечена более быстрая реканализация вен по сравнению с группой, получавшей терапию надропарином [47].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В двух крупных исследованиях [50, 51], посвященных использованию парнапарина при остром инфаркте и нестабильной стенокардии, в группе сравнения использовался НФГ. При подкожном введении парнапарина один

раз в сутки у пациентов с нестабильной стенокардией или острым инфарктом миокарда значительно снижалась частота достижения конечных точек эффективности, включавших летальный исход и развитие повторного инфаркта миокарда или потребности в реваскуляризации миокарда. По сравнению с НФГ летальность уменьшилась с 11 до 7% ($p = 0,034$), а повторный инфаркт миокарда или необходимость в реваскуляризации миокарда – с 42 до 27% ($p = 0,03$).

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Парнапарин был исследован в шести рандомизированных исследованиях, которые включали в себя пациентов со II стадией заболевания по Фонтену. Конечными точками являлись дистанция безболевого ходьбы и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Сравнивалась доза парнапарина 6400 МЕ анти-Ха с плацебо и в одном исследовании – с НФГ. Длительность исследования составляла от шести до семи месяцев [52–57]. В четырех исследованиях у пациентов, получавших парнапарин, было зарегистрировано статистически достоверное повышение дистанции безболевого ходьбы и повышение ЛПИ по сравнению с плацебо [52, 54–56].

ПРОБЛЕМА АНГИОГЕНЕЗА И ПРОФИЛАКТИКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Интимные механизмы пролиферации и миграции гладкомышечных клеток (ГМК) в процессе ангиогенеза изучены недостаточно. Однако известно, что высвобождение гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и воспалительных факторов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α), является важным в патогенезе атеросклероза [58]. В ряде исследований было установлено, что НМГ ингибируют пролиферативную активность ГМК. Предположительно этот эффект был обусловлен действием

на фактор некроза опухолей TNF- α , интерлейкин-1 и -6 и маркеров воспаления.

F. Vonomini et al. в экспериментальной модели на мышках с генетическим дефицитом аполипротеида E, получавших специальную диету, выявили, что использование парнапарина оказывает антипролиферативный эффект и антимиграционный эффект на ГМК [15]. По мнению авторов, эти два эффекта обусловлены действием парнапарина на ингибитор активатора плазминогена-1 и один из белков ангиогенеза – тромбоспондин-1. На основании экспериментальных и клинических данных было установлено, что повышенный уровень PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) связан с процессами репарации, которые активируют местный протеолитический потенциал. Увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 является одним из маркеров тканевой пролиферативной активности и прогрессирования атеросклеротического процесса [59]. Роль тромбоспондина-1 изучена хуже, предполагается его участие в регуляции локального воспаления. Установлено также, что протективное действие на развитие неointимы не коррелирует с выраженностью антикоагуляционного и антитромботического действия. Механизм действия НМГ на профилактику возникновения рестенозов неизвестен. Предполагается, что НМГ, и в особенности парнапарин, ингибирует TNF- α -индуцированную пролиферацию и миграцию ГМК и может быть использован в предупреждении прогрессирования атеросклероза. Даже если сам парнапарин не оказывает прямого

эффекта на процесс атеросклероза, последние технологические достижения, возможно, позволят создать структурные модификации НМГ, которые будут обладать более сильной антипролиферативной активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Парнапарин является одним из наиболее эффективных НМГ в плане профилактики ТЭО. На основании литературных данных можно выделить ряд особенностей, характерных для парнапарина. Парнапарин в сравнении с НФГ достоверно значительно снижает частоту ТГВ и одновременно понижает шанс больших кровотечений. Интерес представляют результаты, полученные в исследовании BAFLUX, свидетельствующие, что при профилактике ТГВ у больных с ожирением профилактическая доза 4 250 МЕ анти-Ха, рекомендованная при повышенном риске тромбоза, надежно обеспечивает предупреждение ТГВ. Установлено, что использование парнапарина для лечения ПТФС дает лучший эффект в плане реканализации глубоких вен. Экспериментальные исследования позволяют утверждать, что среди НМГ парнапарин – один из наиболее сильных препаратов, снижающих пролиферативную и миграционную способность ГМК, однако насколько парнапарин может найти применение в профилактике рестенозов, покажет будущее.

Поступила / Received 20.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2020

Принята в печать / Accepted 19.09.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Копенкин С.С. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений в травматологии и ортопедии. Хирургия. *Consilium Medicum*. 2005;(1):15–20. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27002119&>.
2. Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ применения парнапарина (Флюксум®) для профилактики венозных тромбозомболических

осложнений при хирургических вмешательствах и для лечения тромбозомболических осложнений венозных вен. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(1):66–71. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/farmakoekonomicheskij-analiz-primeneniya-parnaparina-flyuksumdlya-profilaktiki-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhenij-pri-hirurgicheskikh-vmeshatelstvah-i-dlya-lecheniya-tromboflebita-poverhnostnyh.pdf>.

3. Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., Pollack C.Jr., Cohen M., Zeymer U. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
4. Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., Menown I.B., Goodman S.G. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(14):2077–2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.
5. Della Marchina M., Renzi G., Palazzini E. Treatment of phlebotomies with low molecular weight heparin as compared to calcium heparin. *Rif Med*. 1988;104:99.
6. Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (Aifa-LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
7. Морозов К.М., Колбин А.С., Галанкин Т.Л. Сетевой мета-анализ эффективности применения Парнапарина для профилактики венозных тромбозоболемических осложнений при хирургических вмешательствах. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2018;(1):31–39. Режим доступа: <https://thrg.ru/index.php/thrg/article/view/133>.
8. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозоболемических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4–2):2–52. Режим доступа: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34347895>.
9. Тихилов Р.М. (ред.). Профилактика венозных тромбозоболемических осложнений в травматологии и ортопедии. Российские клинические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2012;1(прил.). Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/reortoped.pdf>.
10. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56377–2015. Клинические рекомендации (протоколы лечения). *Профилактика тромбозоболемических синдромов. Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2015;(7–8):28–68.
11. Румянцев А.Г., Мороз В.В., Плавунов Н.Ф. *Тромбозоболемия легочной артерии: диагностика, клиника, лечение*. М.: Гемостаз и реология; 2012.
12. Поддубная И.В., Савченко В.Г. (ред.). *Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрولیферативных заболеваний*. М.; 2016. 419 с. Режим доступа: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf
13. McKeage K., Keating G.M. Parnaparin: a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs*. 2008;68(1):105–122. doi: 10.2165/00003495-200868010-00007.
14. Verhaeghe R. The use of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Acta Cardiol*. 1998;53(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638965/>
15. Bonomini F., Taurone S., Parnigotto P., Zamai L., Rodella L.F., Artico M., Rezzani R. Role of parnaparin in atherosclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2016;97(6):457–464. doi: 10.1111/iep.12217.
16. Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:819–831. doi: 10.2147/vhrm.s3430.
17. Frampton J.E., Faulds D. Parnaparin: a review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs*. 1994;47(4):652–676. doi: 10.2165/00003495-199447040-00007.
18. Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (alfa LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
19. Palareti G., Legnani C., Bianchini B., Guazzaloca G., Maccaferri M., Marabini A. et al. Pharmacodynamic effects on blood coagulation of a new low molecular weight heparin (alfa-LMWH) in healthy volunteers and gynecologic surgery patients. *Int Angiol*. 1989;8(1):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768958>.
20. Копёнкин С.С. Предупреждение венозных тромбозоболемических осложнений при травмах опорно-двигательного аппарата. *Медицинский совет*. 2016;(10):143–147. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-143-147.
21. Palmieri G.C., Ambrosi G., Ferrero G., Palazzini E., Cossarizza A., Agrati A. Kinetic control in healthy volunteers of low molecular weight heparin anti-thrombotic activity. *Riv Eur Sci Med Farmacol*. 1988;10(3):187–192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856292/>
22. Maugeri N., de Gaetano G., Barbanti M., Donati M.B., Cerletti C. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrom-

- botic properties of parnaparin, alow molecular weight heparin. *Haematologica*. 2005;90(6):833–839. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951297/>
23. Melandri G., Semprini F., Cervi V., Candiotti N., Branzi A., Palazzini E., Magnani B. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1993;72(5):450–454. doi: 10.1016/0002-9149(93)91139-9.
 24. Florian-Kujawski M., Hoppensteadt D., Maddineni J., Ziegler H., Fareed J. Differential regulation of thrombin activatable fibrinolytic inhibitor by low molecular weight heparins. Pharmacologic implications. *Int Angiol*. 2004;23(4):346–354.
 25. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049–3054. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
 26. Sartori M., Favaretto E., Migliaccio L., Guazzaloca G., Legnani C., Palareti G., Cosmi B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res*. 2016;139:154–157. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.004.
 27. Chiapuzzo E., Orengo G.B., Ottria G., Chiapuzzo A., Palazzini E., Fusillo M. The use of low molecular weight heparins for postsurgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients. *J Int Med Res*. 1988;16(5):359–366. doi: 10.1177/030006058801600505.
 28. Pini M., Tagliaferri A., Manotti C., Lasagni F., Rinaldi E., Dettori A.G. Low molecular weight heparin (alfa LHWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol*. 1989;8(3):134–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2556484/>
 29. Verardi S., Casciani C.U., Nicora E., Forzano F., Origone A., Valle I. et al. A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol*. 1988;7(35):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850322/>
 30. Mascali F., Condorelli A., Salanitri G. Postsurgery thromboembolism prevention by LMW heparin subcutaneous administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1988;10:135–141.
 31. Verardi F., Cortese F., Baroni B. Deep vein thrombosis prevention in surgical patients: effectiveness and safety of a new low molecular weight heparin. *Curr Ther Res*. 1989;46:366–372.
 32. Beghi C., Fragnito C., Antonelli A., Reverberi C., Ferrari P., Sacconi S., Fesani F. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol*. 1993;12(4):383–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207317/>
 33. Speciale F., Verardi S., Taurino M., Nicolini G., Rizzo L., Fiorani P., Palazzini E. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica*. 1988;5(4):261–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174726/>
 34. Corrado F., Fini M., Severini G., Benati A., Monetti N. Low-molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery: a controlled study. *Clin Trials J*. 1989;26:138–148.
 35. Montebugnoli M., Bugamelli S., Calo P., Zangheri E., Ferrari P. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(3):249–258. doi: 10.1177/1076029607302667.
 36. Catania G., Salanitri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1988;26(6):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842266/>
 37. Scholten D.J., Hoedema R.M., Scholten S.E. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg*. 2002;12(1):19–24. doi: 10.1381/096089202321144522.
 38. Handeland G.F., Abildgaard U., Holm H.A., Arnesen K.E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;39(2):107–112. doi: 10.1007/BF00280041.
 39. Imberti D., Baldini E., Pierfranceschi M.G., Nicolini A., Cartelli C., Boni M. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg*. 2014;24(2):284–291. doi: 10.1007/s11695-013-1105-x.
 40. Wilson S.J., Wilbur K., Burton E., Anderson D.R. Effect of patient weight on the anticoagulant

- response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis*. 2001;31(1):42–48. doi: 10.1159/000048043.
41. Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M., Torgerson J., Bouchard C., Carlsson B. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2683–2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
 42. Brasileiro A.L., Miranda Jr.F., Ettinger J.E., Castro A.A., Pitta G.B.B., de Moura L.K. et al. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg*. 2008;18(1):52–57. doi: 10.1007/s11695-007-9268-y.
 43. Du W., Zhao C., Wang J., Liu J., Shen B., Zheng Y. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery. *J Orthop Surg Res*. 2015;10:78. doi: 10.1186/s13018-015-0223-7.
 44. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Carta M., Cogo A., Vigo M. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339(8791):441–445. doi: 10.1016/0140-6736(92)91054-c.
 45. Hull R.D., Raskob G.E., Pineo G.F., Green D., Trowbridge A.A., Elliott C.G. et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992;326(15):975–982. doi: 10.1056/NEJM199204093261502.
 46. Koopman M.M.W., Prandoni P., Piovella F., Ockelford P.A., Brandjes D.P., van der Meer J. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(11):682–687. doi: 10.1056/NEJM199603143341102.
 47. Bellosta R., Ferrari P., Luzzani L., Carugati C., Cossu L., Talarico M., Sarcina A. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology*. 2007;58(3):316–322. doi: 10.1177/0003319707301757.
 48. Sannazzari P. Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. Controlled double blind study vs calcium heparin. *Panminerva Med*. 1989;31(3):127–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2557572/>
 49. Canova R., Celentano R., Gasbarrone L. Long-term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new low-molecular-weight heparin. *NAM*. 1993;9:318–324.
 50. PRIME CARE Study Investigators Group. Comparative efficacy of once daily parnaparin and unfractionated heparin in unstable angina pectoris: PRIME CARE study. *Indian Heart J*. 2005;57(6):648–654. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521631/>
 51. Wang X.-K., Zhang Y., Yang C.-M., Liu G.-Y. Use of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Invest*. 2006;26(6):341–349. doi: 10.2165/00044011-200626060-00005.
 52. Mannarino E., Pasqualini L., Innocente S., Orlandi U., Scricciolo V., Lombardini R., Ciuffetti G. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology*. 1991;42(1):1–7. doi: 10.1177/000331979104200101.
 53. Calabrò A., Piarulli F., Milan D., Rossi A., Coscetti G., Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology*. 1993;44(3):188–195. doi: 10.1177/000331979304400304.
 54. Simoni G., Lucertini G., Decian F. Low molecular weight heparins: therapeutic insight in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Trials Metaanal*. 1993;28(3):137–145. Available at: <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/low-molecular-weight-heparins-therapeutic-insight-in-peripheral-a>.
 55. Tesi M., Bronchi G.M., Carini A. et al. Efficacy and safety of a new low-molecular weight heparin in the medium-term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. *J Drug Dev*. 1989;2:73–82.
 56. Serrao E., Mangialardi N. Treatment of peripheral arteriopathies with a new low weight heparin. Results of a double blind, controlled study. *Panminerva Med*. 1991;33(4):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806878>.
 57. Palmieri G., Ambrosi G., Agrati A.M., Ferraro G., Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 1988;7(3S):41–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850326>.
 58. Cao Q., Jiang Y., Shi J., Xu C., Liu X., Yang T. et al. Artemisinin inhibits the proliferation, migration, and inflammatory reaction induced by tumor necrosis factor- α in vascular smooth muscle cells through nuclear factor kappa B pathway. *J Surg Res*. 2015;194(2):667–678. doi: 10.1016/j.jss.2014.12.013.
 59. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116(1):85–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.

REFERENCES

- Kopenkin S.S. Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. *Khirurgiya. Consilium Medicum = Surgery. Consilium Medicum*. 2005;(1):15–20. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27002119&>.
- Kolbin A.S., Galankin T.K. Pharmacoeconomic analysis of parnaparin (Fluxum®) use for the prevention of venous thromboembolic events after surgery and for the treatment of thrombophlebitis of superficial veins. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther*. 2017;26(1):66–71. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/farmakoekonomicheskij-analiz-primeneniya-parnaparina-flyuksum-dlya-profilaktiki-venoznyh-tromboembolicheskikh-oslozhnenij-pri-hirurgicheskikh-vmeshatelstvah-i-dlya-lecheniya-tromboflebita-poverhnostnyh.pdf>.
- Silvain J., Beygui F., Barthelemy O., Pollack C.Jr., Cohen M., Zeymer U. et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;344:e553. doi: 10.1136/bmj.e553.
- Murphy S.A., Gibson C.M., Morrow D.A., Van de Werf F., Menown I.B., Goodman S.G. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28(14):2077–2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehm224.
- Della Marchina M., Renzi G., Palazzini E. Treatment of phleboopathies with low molecular weight heparin as compared to calcium heparin. *Rif Med*. 1988;104:99.
- Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (Aifa-LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327/>
- Morozov K.M., Kolbin A.S., Galankin T.L. Network meta-analysis for Parnaparine efficiency in venous thromboembolic prevention in surgery. *Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Hemostasis and Rheology*. 2018;(1):31–39. (In Russ.) Available at: <https://thrij.ru/index.php/thrij/article/view/133>.
- Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya = Flebology*. 2015;9(4–2):2–52. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/contents.asp?id=34347895>.
- Tikhilov R.M. (ed.). Prevention of venous thromboembolic complications in traumatology and orthopedics. Russian clinical guidelines. *Travmatologiya i ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012;1(appendix). (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/peortoped.pdf>.
- The national standard of the Russian Federation GOST R 56377–2015. Clinical guidelines (treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni = Health Care Standardization Problems*. 2015;(7–8):28–68. (In Russ.)
- Rumyantsev A.G., Moroz V.V., Plavunov N.F. *Pulmonary embolism: diagnosis, clinic, treatment*. Moscow: Gemostaz i Reologiya; 2012. (In Russ.)
- Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. (eds.). *Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases*. Moscow; 2016. 419 p. (In Russ.) Available at: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf.
- McKeage K., Keating G.M. Parnaparin: a review of its use in the management of venous thromboembolism, chronic venous disease and other vascular disorders. *Drugs*. 2008;68(1):105–122. doi: 10.2165/00003495-200868010-00007.
- Verhaeghe R. The use of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Acta Cardiol*. 1998;53(1):15–21. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9638965/>
- Bonomini F., Taurone S., Parnigotto P., Zamai L., Rodella L.F., Artico M., Rezzani R. Role of parnaparin in atherosclerosis. *Int J Exp Pathol*. 2016;97(6):457–464. doi: 10.1111/iep.12217.
- Camporese G., Bernardi E., Noventa F. Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:819–831. doi: 10.2147/vhrm.s3430.
- Frampton J.E., Faulds D. Parnaparin: a review of its pharmacology, and clinical application in the prevention and treatment of thromboembolic and other vascular disorders. *Drugs*. 1994;47(4):652–676. doi: 10.2165/00003495-199447040-00007.
- Dettori A.G., Tagliaferri A., Dall'Aglio E., Pini M. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (alfa LMWH-Fluxum). *Int Angiol*. 1988;7(3S):7–18. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850327>.
- Palareti G., Legnani C., Bianchini B., Guazzaloca G., Maccaferri M., Marabini A. et al. Pharmacodynamic effects on blood coagulation of a new low molecular weight heparin (alfa-LMWH) in healthy volunteers

- and gynecologic surgery patients. *Int Angiol.* 1989;8(1):47–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2768958>.
20. Kopenkin S.S. Prevention of venous thromboembolic complications in traumas of locomotor system. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(10):143–147. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-143-147.
 21. Palmieri G.C., Ambrosi G., Ferrero G., Palazzini E., Cossarizza A., Agrati A. Kinetic control in healthy volunteers of low molecular weight heparin anti-thrombotic activity. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* 1988;10(3):187–192. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2856292>.
 22. Maugeri N., de Gaetano G., Barbanti M., Donati M.B., Cerletti C. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the antithrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparin. *Haematologica.* 2005;90(6):833–839. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951297>.
 23. Melandri G., Semprini F., Cervi V., Candiotti N., Branzi A., Palazzini E., Magnani B. Comparison of efficacy of low molecular weight heparin (parnaparin) with that of unfractionated heparin in the presence of activated platelets in healthy subjects. *Am J Cardiol.* 1993;72(5):450–454. doi: 10.1016/0002-9149(93)91139-9.
 24. Florian-Kujawski M., Hoppensteadt D., Maddineni J., Ziegler H., Fareed J. Differential regulation of thrombin activatable fibrinolytic inhibitor by low molecular weight heparins. Pharmacologic implications. *Int Angiol.* 2004;23(4):346–354.
 25. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood.* 2005;106(9):3049–3054. doi: 10.1182/blood-2005-03-0912.
 26. Sartori M., Favaretto E., Migliaccio L., Guazzaloca G., Legnani C., Palareti G., Cosmi B. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin for superficial vein thrombosis. *Thromb Res.* 2016;139:154–157. doi: 10.1016/j.thromres.2016.02.004.
 27. Chiapuzzo E., Orengo G.B., Ottria G., Chiapuzzo A., Palazzini E., Fusillo M. The use of low molecular weight heparins for postsurgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients. *J Int Med Res.* 1988;16(5):359–366. doi: 10.1177/030006058801600505.
 28. Pini M., Tagliaferri A., Manotti C., Lasagni F., Rinaldi E., Dettori A.G. Low molecular weight heparin (alfa LHWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol.* 1989;8(3):134–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2556484>.
 29. Verardi S., Casciani C.U., Nicora E., Forzano F., Origone A., Valle I. et al. A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol.* 1988;7(35):19–24. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850322/>
 30. Mascali F., Condorelli A., Salanitri G. Postsurgery thromboembolism prevention by LMW heparin subcutaneous administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1988;10:135–141.
 31. Verardi F., Cortese F., Baroni B. Deep vein thrombosis prevention in surgical patients: effectiveness and safety of a new low molecular weight heparin. *Curr Ther Res.* 1989;46:366–372.
 32. Beghi C., Fragnito C., Antonelli A., Reverberi C., Ferrari P., Sacconi S., Fesani F. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol.* 1993;12(4):383–386. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8207317>.
 33. Speziale F., Verardi S., Taurino M., Nicolini G., Rizzo L., Fiorani P., Palazzini E. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica.* 1988;5(4):261–268. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3174726/>
 34. Corrado F., Fini M., Severini G., Benati A., Monetti N. Low-molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery: a controlled study. *Clin Trials J.* 1989;26:138–148.
 35. Montebugnoli M., Bugamelli S., Calo P., Zangheri E., Ferrari P. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13(3):249–258. doi: 10.1177/1076029607302667.
 36. Catania G., Salanitri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(6):304–309. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2842266>.
 37. Scholten D.J., Hoedema R.M., Scholten S.E. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2002;12(1):19–24. doi: 10.1381/096089202321144522.
 38. Handeland G.F., Abildgaard U., Holm H.A., Arnesen K.E. Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin. *Eur J*

- Clin Pharmacol.* 1990;39(2):107–112. doi: 10.1007/BF00280041.
39. Imberti D., Baldini E., Pierfranceschi M.G., Nicolini A., Cartelli C., Boni M. et al. Prophylaxis of venous thromboembolism with low molecular weight heparin in bariatric surgery: a prospective, randomised pilot study evaluating two doses of parnaparin (BAFLUX Study). *Obes Surg.* 2014;24(2):284–291. doi: 10.1007/s11695-013-1105-x.
 40. Wilson S.J., Wilbur K., Burton E., Anderson D.R. Effect of patient weight on the anticoagulant response to adjusted therapeutic dosage of low-molecular-weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis.* 2001;31(1):42–48. doi: 10.1159/000048043.
 41. Sjöström L., Lindroos A.K., Peltonen M., Torgerson J., Boucharde C., Carlsson B. et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683–2693. doi: 10.1056/NEJMoa035622.
 42. Brasileiro A.L., Miranda Jr.F., Ettinger J.E., Castro A.A., Pitta G.B.B., de Moura L.K. et al. Incidence of lower limbs deep vein thrombosis after open and laparoscopic gastric bypass: a prospective study. *Obes Surg.* 2008;18(1):52–57. doi: 10.1007/s11695-007-9268-y.
 43. Du W., Zhao C., Wang J., Liu J., Shen B., Zheng Y. Comparison of rivaroxaban and parnaparin for preventing venous thromboembolism after lumbar spine surgery. *J Orthop Surg Res.* 2015;10:78. doi: 10.1186/s13018-015-0223-7.
 44. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Carta M., Cogo A., Vigo M. et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet.* 1992;339(8791):441–445. doi: 10.1016/0140-6736(92)91054-c.
 45. Hull R.D., Raskob G.E., Pineo G.F., Green D., Trowbridge A.A., Elliott C.G. et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1992;326(15):975–982. doi: 10.1056/NEJM199204093261502.
 46. Koopman M.M.W., Prandoni P., Piovella F., Ockelford P.A., Brandjes D.P., van der Meer J. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(11):682–687. doi: 10.1056/NEJM199603143341102.
 47. Bellosta R., Ferrari P., Luzzani L., Carugati C., Cossu L., Talarico M., Sarcina A. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology.* 2007;58(3):316–322. doi: 10.1177/0003319707301757.
 48. Sannazzari P. Low molecular weight heparin in the symptomatic treatment of chronic venous insufficiency. Controlled double blind study vs calcium heparin. *Panminerva Med.* 1989;31(3):127–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2557572/>
 49. Canova R., Celentano R., Gasbarrone L. Long-term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new low-molecular-weight heparin. *NAM.* 1993;9:318–324.
 50. PRIME CARE Study Investigators Group. Comparative efficacy of once daily parnaparin and unfractionated heparin in unstable angina pectoris: PRIME CARE study. *Indian Heart J.* 2005;57(6):648–654. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16521631/>
 51. Wang X.-K., Zhang Y., Yang C.-M., Liu G.-Y. Use of unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Invest.* 2006;26(6):341–349. doi: 10.2165/00044011-200626060-00005.
 52. Mannarino E., Pasqualini L., Innocente S., Orlandi U., Scricciolo V., Lombardini R., Ciuffetti G. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology.* 1991;42(1):1–7. doi: 10.1177/000331979104200101.
 53. Calabrò A., Piarulli F., Milan D., Rossi A., Coscetti G., Crepaldi G. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology.* 1993;44(3):188–195. doi: 10.1177/000331979304400304.
 54. Simoni G., Lucertini G., Decian F. Low molecular weight heparins: therapeutic insight in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Trials Metaanal.* 1993;28(3):137–145. Available at: <https://moh-it-pure.elsevier.com/en/publications/low-molecular-weight-heparins-therapeutic-insight-in-peripheral-a>.
 55. Tesi M., Bronchi G.M., Carini A. et al. Efficacy and safety of a new low-molecular weight heparin in the medium-term treatment of atherosclerotic arteriopathy of the lower limbs. *J Drug Dev.* 1989;2:73–82.
 56. Serrao E., Mangialardi N. Treatment of peripheral arteriopathies with a new low weight heparin. Results of a double blind, controlled study. *Panminerva Med.* 1991;33(4):197–204. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1806878>.

57. Palmieri G., Ambrosi G., Agrati A.M., Ferraro G., Marcozzi S. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol.* 1988;7(3S):41–47. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2850326>.
58. Cao Q., Jiang Y., Shi J., Xu C., Liu X., Yang T. et al. Artemisinin inhibits the proliferation, migration, and inflammatory reaction induced by tumor necrosis factor- α in vascular smooth muscle cells through nuclear factor kappa B pathway. *J Surg Res.* 2015;194(2):667–678. doi: 10.1016/j.jss.2014.12.013.
59. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F.E. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007;116(1):85–97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.

Информация об авторах:

Лаврентьев Дмитрий Александрович, ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

Зотиков Андрей Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения хирургии сосудов, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com

Information about the authors:

Dmitry A. Lavrentyev, Resident Medical Practitioner, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia

Andrey E. Zotikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of Russian Academy of Sciences, Principal Researcher, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St, Moscow, 117997, Russia; e-mail: aezotikov@gmail.com, a.e.zotikov@gmail.com