

VASCULAR HEALTH AND RISK MANAGEMENT

ТОМ 5 • 2009 • ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП

Репринт статьи из журнала
Vascular Health and Risk Management 2009;5 819–831
Update on the clinical use of the low-molecular-weight heparin, parnaparin

**Обновленная информация о клиническом использовании
низкомолекулярного гепарина парнапарин**

Camporese et al.

DOVE
Medical
Press



**OFFICIAL JOURNAL OF THE
INTERNATIONAL
SOCIETY FOR
VASCULAR HEALTH**

DOVE MEDICAL PRESS Ltd
Beechfield House
Winterton Way
Macclesfield SK 11 0LP
United Kingdom

E-mail: jan@dovepress.co.uk
www.dovepress.com

DOVE MEDICAL PRESS Ltd
44 Corinthian Drive
Albany,
Auckland 0752
New Zealand

E-mail: info@dovepress.com
www.dovepress.com

DOVE MEDICAL PRESS Ltd
5 Independence Way
Suite 300
Princeton NJ 08540
USA

Email: reprints@dovepress.com
www.dovepress.com

DOVE MEDICAL PRESS
ISSN 1176-6344
www.dovepress.com

Флюксум®
парнапарин

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

DOVE
Medical
Press

All material published in this publication is protected by copyright, but unrestricted noncommercial use is permitted. However, no part of this publication may be reproduced for commercial purposes in any form without the prior written permission of the commercial reuse license holder, Dove Medical Press Ltd.

While great care has been taken in compiling and checking the information given in this publication, the authors, the publisher, and their agents shall not be responsible or in any way liable for the continued currency of the information or for any errors, omissions, or inaccuracies in this publication, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

© 2009 Camporese et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited.

Публикуемые материалы защищены авторским правом, но разрешено их некоммерческое использование. Использование данной публикации или ее фрагментов в коммерческих целях запрещено в любой форме без предварительного письменного разрешения лицензиара – Dove Medical Press Ltd.

Несмотря на то что изложенная в статье информация была тщательно проверена, ни авторы, ни издатель, ни его агенты не несут какой-либо ответственности за любые ошибки или неточности текста и возможные, связанные с ними последствия.

© 2009 Camporese et al, издатель и лицензиар Dove Medical Press Ltd. Статья находится в открытом доступе, возможно ее некоммерческое использование при условии верного указания выходных данных.

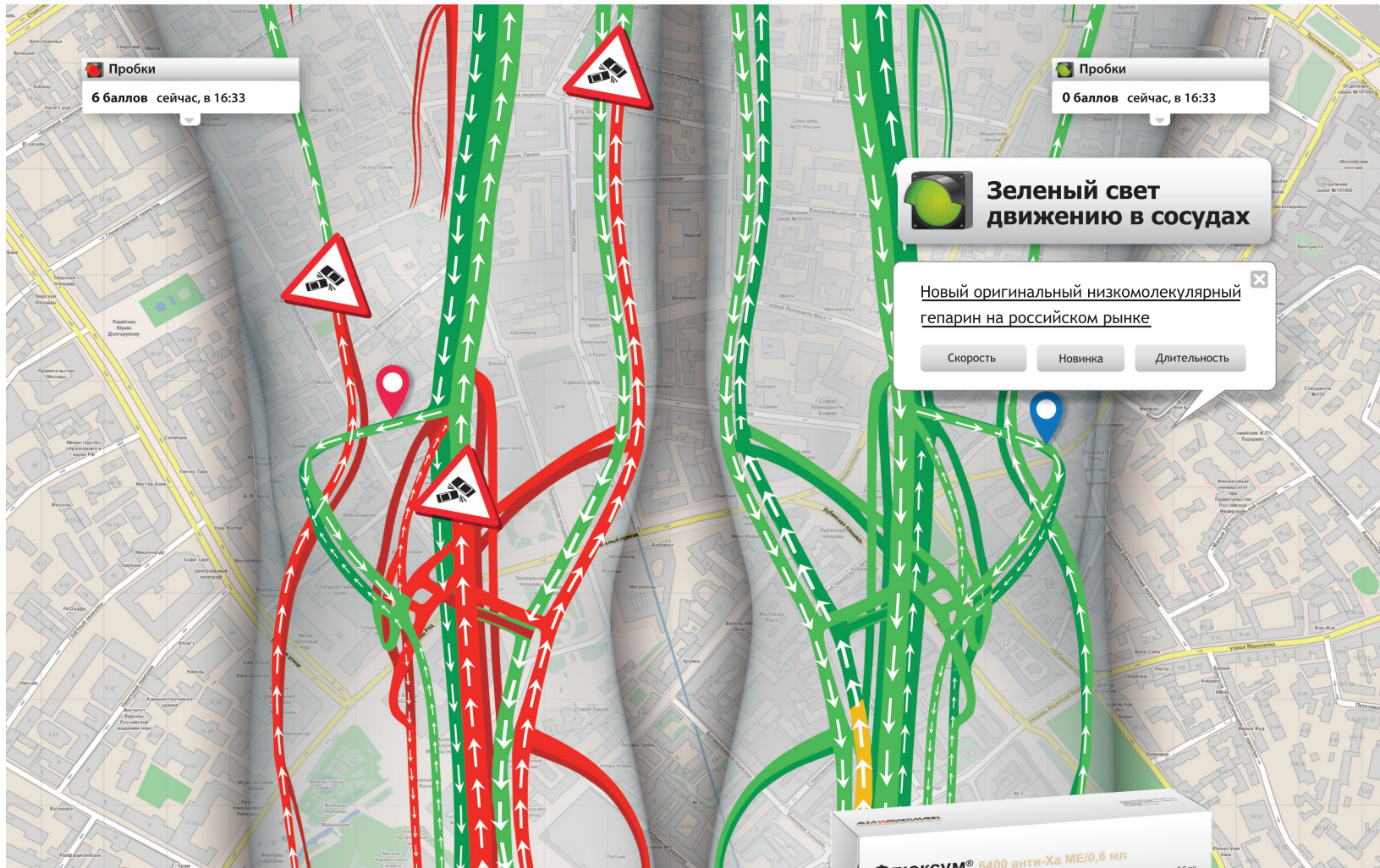
Репринт произведен ООО «Глобал Репринт Сервис» с разрешения Dove Medical Press Limited.



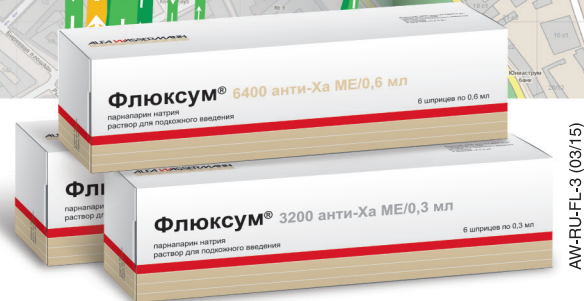
Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel.

EU Ecolabel FR/11/003

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной
по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.



- Флюксум® значительно увеличивает венозный отток¹
- Способствует реканализации вен¹
- Обладает высоким профилем безопасности²



Флюксум® Регистрационное удостоверение ЛП-002292 от 05.11.2013, парнапарин натрия, низкомолекулярный гепарин с молекулярной массой от 4000 до 5000 Да, раствор для подкожного введения. Антикоагулянтное средство прямого действия, которое обладает антитромботическим действием. In vitro и in vivo подавляет фактор Ха, оказывает влияние на фактор Ха и на частотное активированное тромбластиновое время (АЧТВ). Антитромботическая активность (анти-Ха) препарата превосходит антикоагуляционную (анти-На), отношение анти-Ха/анти-На активности от 1,5 до 3. Парнапарин натрия не обладает проагрегантным тромботическим действием. Метаболизируется до неактивных соединений в печени, выводится из организма через почки. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Профилактика тромбоза глубоких вен (ТГВ) при общехирургических и ортопедических операциях, а также у больных с высоким риском развития ТГВ. Лечение ТГВ, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбоза поверхностных вен, варикозной болезни. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Гиперчувствительность к парнапарину или другим компонентам препарата, к гепарину и продуктам из свиных; проведение регионарной анестезии у пациентов, получающих Флюксум® с лечебной целью; состояния или заболевания, осложненные кровотечением, а также с повышенным риском кровотечения или предрасположенностью к кровотечениям, нарушения гемостаза (за исключением коагулопатии потребления, не обусловленной гепарином), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в период обострения, анорексия, хроническая почечная недостаточность, индукция кровотечения, индуцированная парнапаринем натрия, в том числе в анамнезе; острый бактериальный эндокардит (за исключением эндокардита протеза); тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелая черепно-мозговая травма в послеоперационном периоде; одновременное применение с салицилатами и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, антиагрегантными лекарственными средствами (клопидогрел, диглиридамол, и.т.д.), сульфентриазолом и сочетание высоких доз парнапарина натрия с тиклопидином; детский возраст до 18 лет. С осторожностью: почечная и печеночная недостаточность, легкая и умеренная артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта в анамнезе или другие заболевания; состояния в анамнезе, которые могут осложниться кровотечением, гепаринизированная тромбоцитопения и тромбоцитопения, обусловленная другими низкомолекулярными гепаринами, в том числе в анамнезе, хореоретинопатия в анамнезе, заболевания головного и спинного мозга в послеоперационном периоде, одновременное применение с нейтральными антикоагулянтами, системными глюкокортикостероидами (ГКС), деактивом, сочетание низких доз парнапарина натрия с тиклопидином. Применение при беременности и лактации: При беременности препарат следует принимать только в случае крайней необходимости и под непосредственным наблюдением врача. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Флюксум® вводят в подкожную клетчатку живота, в толщу кожной складки. Профилактика ТГВ: Общая хирургия: 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз/сут в течение не менее 7 дней. Ортопедическая хирургия и у пациентов с повышенным риском ТГВ: 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) за 12 часов до и после операции, затем 1 раз/день в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней. Лечение ТГВ: 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день в течение не менее 7–10 дней. При необходимости лечение можно начать с медленного инфузионного введения 1,2 мл (12800 анти-Ха МЕ) в течение 3–5 дней. После

купирования острой фазы заболевания рекомендуется продолжить г/к введение препарата в дозе 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) в течение 10–20 дней. Посттромбофлебитический синдром и хроническая венозная недостаточность: По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 30 дней. Острый тромбоз поверхностных вен, варикозная болезнь: По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) или 0,4 мл (4250 анти-Ха МЕ) или 0,3 мл (3200 анти-Ха МЕ) в зависимости от тяжести заболевания один раз в сутки в течение не менее 20 дней. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Иногда наблюдаются случаи тромбоцитопении, аллергические реакции, гематома и некроз кожи в месте инъекции. Некроз кожи может предшествовать пурпура или эритематозные болезненные очаги с или без общих симптомов. Может наблюдаться повышение активности «печеночных» трансаминаз. В единичных случаях встречается спинальная гематома. ПЕРЕДОЗИРОВАНИЕ: При случайном передозировании может развиться кровотечение, которое не наблюдается при применении препарата в терапевтических дозах. Для нейтрализации действия препарата необходимо назначить протамин сульфат внутривенно из расчета 0,6 мл протамин сульфата на 0,1 мл Флюксума. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ: Лекарственные комбинации, которые не рекомендуются: ацетилсалициловая кислота, другие салицилаты, НПВП, тиклопидин, другие антиагрегантные лекарственные средства (например, клопидогрел, диглиридамол, сульфентриазол); лекарственные комбинации, которые могут применяться с осторожностью: пероральные антикоагулянты, системные ГКС. Эффект парнапарина натрия снижается при совместном применении с аскорбиновой кислотой, антигистаминными препаратами, сердечными гликозидами, пенициллинами, тетрациклинами, производными фенотизина. Несовместимость: с растворами витамина К, витаминами группы В, гидрокортизона, глицерофосфата, кальция глюконата, четвертичных аммониевых оснований, хлорамфеникола, тетрациклина и аминогликозидов. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Флюксум® нельзя вводить внутримышечно. Флюксум® может вызвать тромбоцитопению. Необходимо проводить мониторинг числа тромбоцитов как перед началом лечения, так и в процессе лечения Флюксумом. При тромбоцитопении менее 100000/мл, при возникновении и прогрессировании тромбоза Флюксум® необходимо отменить. Проведение спинальной или эпидуральной анестезии, спинально-лигатурной анестезии или лумбальной пункции на фоне профилактического применения Флюксума, как и других низкомолекулярных гепаринов, может осложниться спинальной или эпидуральной гематомой с развитием стойкого или необратимого паралича. Нельзя вводить Флюксум® за 2–4 часа до и после установления/удаления катетера. При проведении анестезии/аналгезии подобного типа на фоне применения Флюксума необходимо проверять наличие факторов риска. Не рекомендуется чередовать применение Флюксума с другими низкомолекулярными гепаринами в процессе лечения. При появлении некроза кожи лечение Флюксумом необходимо прекратить. Влияние на способность управлять автотранспортом: Флюксум® не оказывает влияние на способность управлять автотранспортом и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психомоторных реакций. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: Альфа Вассерманн С.Г.А. Виа Е. Ферми 1, 65020 Алано (Пескара), Италия/AlfaWassermann S.p.A., ViaE.Fermi 1, 65020 Alano (Pescara), Italy. Претензии потребителей направлять в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114 г. Москва, Дербеневская набережная 11 А, сектор 2, офис 74. Тел/факс: (495) 9136839

1. Zanghi M., Morici V., Costanzo M., Astuti L., Salanitrì G. Deep Vein Thrombosis of the legs: New Therapy By Means of Low Molecular Weight Heparins. The Journal of International Medical Research 1988; 16:474-484, стр.483.
2. G.Camporese, Update on the clinical use of the low-molecular weight heparin, parnaparin, Vascular Health and Risk Management 2009;5 819–831.



ООО «Альфа Вассерманн» 115114 г. Москва, Дербеневская
набережная 11 А, сектор 2, офис 74 Тел/факс: (495) 9136839

Обновленная информация о клиническом использовании низкомолекулярного гепарина парнапарин

Giuseppe Camporese¹

Enrico Bernardi²

Franco Noventa³

¹Отделение ангиологии и ³Отделение клинической и экспериментальной медицины, Группа клинической эпидемиологии, больница Университета Падуи, Италия;

²Отделение медицины катастроф и неотложной помощи, больница Конеглиано Венето, Италия

Абстракт. Парнапарин – низкомолекулярный гепарин, эффективность которого в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, а также безопасность были доказаны во многих исследованиях. Его применяют в лечении хронических заболеваний вен, венозных и артериальных тромбозов (стабильная и нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST). Парнапарин в соответствующих дозах по 3200, 4250, 6400 или 12 800 МЕ аХа обычно назначается подкожно один раз в сутки на срок от 3–5 дней до 6 месяцев. Возможные местные реакции в ответ на введение парнапарина легче переносятся, чем реакции на нефракционированный гепарин. Среди множества доступных в продаже низкомолекулярных гепаринов парнапарин весьма удобен в применении, хотя существует немного исследований, демонстрирующих превосходство или одинаковую эффективность и безопасность парнапарина в сравнении с нефракционированным гепарином или плацебо. В настоящем обзоре приведены доступные данные литературы по применению парнапарина при сердечно-сосудистых заболеваниях, включая статьи, опубликованные в последний год, и продолжающиеся исследования.

Ключевые слова: низкомолекулярный гепарин, гепарин, парнапарин, острые коронарные синдромы, венозные тромбоэмболические осложнения.

Введение

Антикоагулянтную терапию различными препаратами, например гепарином, при лечении хронических заболеваний вен проводят уже как минимум 40 лет, и она имеет важное значение в профилактике и лечении венозных и артериальных тромбозов¹. Детальному изучению низкомолекулярных гепаринов (НМГ) посвящено большое количество рандомизированных клинических исследований. После того как были доказаны безопасность и эффективность НМГ, их стали применять при лечении и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО), лечении острых коронарных синдромов (ОКС), хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК), а также при ведении пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), включая хроническую венозную недостаточность (вторичную после посттромботического синдрома или вследствие варикозной болезни), а также варикозфлебит или тромбоз вен, не пораженных варикозной болезнью.

Наряду с другими НМГ парнапарин (парнапарин натрия, ФлюксумTM)¹ успешно применяется в профилактике и лечении ВТО и ХЗВ, в то время как его использование при ОКС и ХОЗАНК исследовано в меньшей степени^{2–4}. В настоящем обзоре описаны фармакологические свойства и различные аспекты клинического

Автор, ответственный за переписку:
Giuseppe Camporese,
Unit of Angiology, University Hospital
of Padua, Via Giustiniani, 2; 35128 –
Padua, Italy
Tel.: 39 49-8212838/2932/2933
Fax: 39 49-8218739
E-mail: giuseppe.camporese@sanita.
padova.it

применения парнапарина, особенно при ведении пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями, хроническими заболеваниями вен, ХОЗАНК и ишемической болезнью сердца.

Дозирование

Дозы парнапарина, приведенные в данном обзоре (3200, 4250, 6400 и 12 800 МЕ аХа), рассчитаны в соответствии с Европейским фармакопейным стандартом (European Pharmacopoeia Standard) для НМГ и эквивалентны дозам, применяемым в исследованиях с начала 1980-х до середины 1990-х годов (7500, 10 000, 15 000 и 30 000 ЕД аХа соответственно), которые в свою очередь определяли на основе 4-х Международных стандартов (4th International Standard) по нефракционированному гепарину (НФГ).

Фармакологические свойства парнапарина

Фармакодинамика

Парнапарин представляет собой НМГ со средней молекулярной массой около 4,5 кДа, получаемый при специфической процедуре фрагментации, в ходе которой сохраняется гомогенность молекулярной массы и длины каждого фрагмента, что позволяет оптимизировать и поддерживать отношение анти-Ха/анти-Па-активности на уровне $>4^{3,5}$. Фармакодинамику парнапарина при подкожном введении изучали в исследованиях *in vitro*, в группе здоровых добровольцев, у пациентов с поражениями периферических сосудов, острыми коронарными синдромами, при оперативных вмешательствах. В исследованиях *in vitro* парнапарин демонстрировал следующие свойства:

- подавлял тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (thrombin activatable fibrinolytic inhibitor, TAFI) менее выражено, чем НФГ [с подавлением 50% субстрата при относительной концентрации (IC₅₀) в пределах от 0,6 до 0,8 ЕД/мл в отличие от 0,01 ЕД/мл соответственно], но в той же степени, что и далтепарин и тинзапарин, и более выражено, чем эноксапарин (IC₅₀ $>1,0$ ЕД/мл)⁶;
- по такому параметру, как активный контроль за антикоагулянтным эффектом при наличии активированных тромбоцитов, превосходил НФГ независимо от одновременного приема аспирина⁷;
- в большей степени, чем НФГ и эноксапарин, подавлял образование агрегатов тромбоцитов и полиморфно-нуклеарных лейкоцитов, дегрануляцию лейкоцитов, связывание фибриногена с тромбоцитами^{8,9}.

Исследования в группе здоровых добровольцев показали, что парнапарин подавляет фактор Ха (антитромботический эффект) более эффективно, чем фактор Па (антикоагулянтный эффект), что повышает его отношение анти-Ха/анти-Па-активности в сравнении с данным показателем для НФГ¹⁰⁻¹². Подавление фактора Ха происходит быстро и интенсивно (анти-Ха-активность составляет примерно 0,2, 0,5 и 0,9 ЕД аХа/мл в течение 2–4 часов после введения парнапарина в дозе 3200, 6400 и 12 800 МЕ аХа соответственно), а также дозозависимо и длительно сохраняется после однократного подкожного введения парнапарина (в пределах от 6 до 12 часов после назначения парнапарина в дозе 3200 или 6400 МЕ аХа, причем выявляемая анти-Ха-активность сохраняется до 20 часов после введения 6400 МЕ аХа, в то время как анти-Па-активность не обнаруживается уже через 4, 8 и 12 часов после введения)¹¹. Клинические исследования в популяции пациентов, перенесших бариатрическую операцию, показали, что наличие ожирения [индекс массы тела (ИМТ) >45 кг/м²] не изменяет характерные для парнапарина показатели анти-Ха-активности¹³. При назначении фиксированной дозы парнапарина в качестве тромбопрофилактики у пациентов с ожирением наблюдали выраженную отрицательную корреляцию между массой тела и уровнем анти-Ха-активности. Это позволило предположить, что у пациентов, страдающих ожирением, особенно среди больных с тяжелой формой ожирения (ИМТ 52,4 кг/м²), коррекцию профилактической дозы препарата в зависимости от массы тела следует предпочесть применению фиксированных доз препарата¹⁴. Сходный эффект подавления анти-Ха-активности, но более выраженный, чем при применении НФГ, выявлен у пациентов, перенесших оперативное вмешательство¹⁵⁻¹⁷, и у пациентов с ХОЗАНК¹⁸. Более того, у хирургических пациентов и при ХОЗАНК, а также у больных с острым инфарктом миокарда при приеме парнапарина наблюдалось слабое влияние на активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) (максимальное значение показателя, который достигал нижнего предела клинической значимости, выявляли только при назначении наиболее высокой дозы 12 800 МЕ аХа)^{10,11}, а также дозозависимое уменьшение образования фибрина¹⁸⁻²⁰ и уменьшение вязкости цельной крови^{20,21}.

Наконец, у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) или острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST – ОИМпST (acute ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI), уровень тромбоцитов при применении парнапарина снижался не столь выражено, как при применении НФГ^{22,23}.

Фармакокинетика

Оценка основных фармакокинетических свойств парнапарина, как и всех остальных НМГ, после однократного назначения препарата производится *ex vivo* путем измерения анти-Ха-активности – именно этот эффект расценивается как основа антитромботического действия препарата. У здоровых добровольцев пик подавления фактора Ха ($E_{\max}$) после подкожного введения парнапарина является дозозависимым (0,27 МЕ/мл после назначения 3200 МЕ аХа, 0,58 МЕ/мл после назначения 6400 МЕ аХа)^{10–12}. После внутривенного введения показатель $E_{\max}$ примерно в 5 раз выше, чем после подкожного введения в той же дозе (например, среднее $E_{\max}$ после внутривенного введения 3200 МЕ аХа составляет 1,35 МЕ/мл)^{10–12}. Пик анти-Ха-активности парнапарина ($t_{\max}$) наблюдается вскоре после введения, примерно через 3 часа после подкожного введения и через 5 минут после внутривенного введения, независимо от дозы^{10–12}. Биодоступность препарата превышает 90 % независимо от места введения (живот, ягодичная область, плечо)^{24,25}. Признаков накопления препарата при ежедневном подкожном введении 1 раз в день в течение 7 дней не наблюдалось²⁶.

Парнапарин метаболизируется в печени и почках и, как и другие НМГ, выводится преимущественно почками³; однако данные о том, как изменяется фармакокинетика препарата в условиях почечной или печеночной недостаточности, отсутствуют.

В целом угасание анти-Ха-эффекта НМГ сильно зависит от клиренса креатинина, пороговое значение которого для предупреждения накопления препарата составляет ≥ 30 мл/мин, почечная недостаточность повышает риск геморрагических осложнений при применении терапевтических доз НМГ. В то же время назначение профилактических доз препарата не увеличивало риска кровотечений²⁷. Таким образом, профилактические дозы парнапарина могут быть безопасны при назначении пациентам с тяжелой почечной недостаточностью; однако при необходимости применения парнапарина или НФГ (который выводится не через почки) в терапевтическом режиме дозу необходимо корректировать в зависимости от массы тела^{3,27}.

Стратегия поиска

Мы начали поиск в базе данных Medline по слову «парнапарин» (все поля) [«parnaparin» (All Fields)], применив ограничение «люди» (limit «human»), и получили в результате 23 статьи, опубликованные в период с 1993 по 2007 год, из которых пять – обзоры литературы. Для

сбора более полной доказательной базы мы также произвели перекрестный поиск в источниках литературы всех обнаруженных статей и обзоров. Кроме того, мы обратились в компанию Alfa Wasserman (Болонья, Италия) с просьбой предоставить нам полную документацию по клиническим исследованиям парнапарина.

Обзор терапевтической эффективности

Клинический опыт применения парнапарина путем подкожного введения в различных клинических ситуациях суммирован в таблицах 1–5.

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (таблица 1)

Эффективность назначения парнапарина один или два раза в сутки подкожно в дозе 3200 или 6400 ЕД аХа сравнивали с влиянием плацебо^{28,29} или НМГ (при подкожном введении), в 14 рандомизированных исследованиях или исследованиях с параллельными группами у взрослых пациентов, которые подвергались обширным хирургическим вмешательствам^{15,28,29,32,34–37} или которым проводили ортопедические^{16,30,33}, кардиологические³¹ или урологические³⁸ операции, а также операции на сосудах¹⁴. Парнапарин также оценивали в восьми когортных исследованиях^{22,39–45} у пациентов, которым производили крупные операции³⁹, сосудистые^{40,41}, урологические^{42,43}, гинекологические⁴⁴, малые ортопедические⁴⁵ и бариатрические операции²². Препарат назначали один раз в день в дозе 3200 или 6400 МЕ аХа и в одном исследовании⁴⁵ – в дозе 4250 МЕ аХа.

Среди рандомизированных исследований два^{28,29} были двойными слепыми, плацебо-контролируемыми, одно³⁸ – односторонним слепым и семь^{14,15,30,31,34,35,37} – открытыми вследствие различных режимов назначения. Рандомизированные исследования проводили в течение 4³¹, 7^{14,15,28,29,34,35,37,38} и 14³⁰ дней. Во всех исследованиях в параллельных группах профилактическое применение парнапарина продолжалось в течение 7^{16,32,33,36} дней, в когортных исследованиях – до 7^{39,42–44}, 8⁴¹, 9⁴⁰, 10⁴⁵ и 30²² дней. Профилактическую терапию начинали в основном за 2 часа до операций с низким или средним риском тромбоэмболических осложнений и за 12 часов до операций с высоким риском. В когортном исследовании пациентов при малых ортопедических процедурах введение парнапарина начинали в течение 3–9 часов после вмешательства⁴⁵.

Таблица 1. Клинический опыт применения парналарина для профилактики венозных тромбозов

Автор	Год	Условия проведения	Дизайн	Конечные точки	Пациенты ^a	Парналарин (МЕ аХа) п/к	Препарат сравнения	Длительность лечения	Период наблюдения	ТГВ ^b	ТЭЛА ^b	Кровотечение [†]
Verardi et al. ³²	1988	Общая хирургия	ПГ	РИТФ, НДГ, ТПГ, В	610 (308/302)	3200 или 6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к Арс или трс	7 дней	Отсутствует	3,2/6,3 (<0,05)	0,32/1,0 (>0,05)	0,97/3,6 (0,032)
Gossetti et al. ⁴⁰	1988	Сосудистая хирургия	К	РИТФ, НДГ, УЗИ	40	6400 орс	–	9 дней	Отсутствует	2,5	н/у	н/у
Gruttadauria et al. ³⁶	1988	Общая хирургия	ПГ	РИТФ, НДГ	179 (89/90)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к Арс	7 дней	Отсутствует	2,2/4,4 (0,68)	н/у	3,4/12,2 (0,048)
Vonomo et al. ³⁹	1988	Общая хирургия	К	ИПГ, В	78	3200 орс	–	7 дней	Отсутствует	2,3	н/у	2,3
Chiapuzzo et al. ¹⁶	1988	Крупные ортопедические операции	ПГ	РИТФ, НДГ	140 (70/70)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	7 дней	Отсутствует	7,1/10,0 (0,66)	0/0	4,2/7,1 (0,6)
Catania et al. ³⁵	1988	Общая хирургия	Р, О	НДГ, R-ОГК	173 (88/85)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	7 дней	Отсутствует	1,1/7,1 (0,038)	0/1,2 (0,25)	0/0
Mascali et al. ³³	1988	Крупные ортопедические операции	ПГ	ДС	136 (68/68)	3200 Арс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	7 дней	Отсутствует	1,5/2,4 (1,00)	н/у	2,9/13,4 (0,55)
Speziale et al. ¹⁴	1988	Сосудистая хирургия	Р, О	РИТФ	92 (46/46)	6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к Арс	7 дней	Отсутствует	6,5/8,6 (0,86)	н/у	8,7/17,4 (0,29)
Valle et al. ²⁸	1988	Общая хирургия	Р, ДС	НДГ	100 (50/50)	3200 орс	Плацебо	7 дней	Отсутствует	0,0/6,0 (0,24)	н/у	2,0/6,0 (0,61)
Pellegrino et al. ⁴²	1988	Урологическая хирургия	К	КО, В	87	3200 или 6400 орс	–	7 дней	Отсутствует	2,3	0	2,3
Cortellini et al. ⁴³	1988	Урологическая хирургия	К	ИПГ	80	3200 или 6400 орс	–	7 дней	Отсутствует	6,2	н/у	5,0
Salcuni et al. ³⁷	1988	Крупные операции в общей хирургии	Р, О	Физ., НДГ, R-ОГК	141 (73/68)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	7 дней	Отсутствует	4,1/10,3 (0,15)	1,4/2,9 (0,61)	8,2/7,3 (0,88)
Forzano et al. ²⁹	1988	Общая хирургия	Р, ДС	НДГ	100 (50/50)	3200 орс	Плацебо	7 дней	Отсутствует	2,0/12,0 (0,11)	н/у	н/у
Pini et al. ³⁰	1989	Хирургические операции при переломе бедра	Р, О	РИТФ, ТПГ, В	49 (25/24)	3200 Арс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	14 дней или до выписки	Отсутствует	20,0/29,2 (0,5)	0,0/12,5 (0,11)	12,0/8,3 (1,0)
Tartaglia et al. ⁴⁴	1989	Гинекологическая хирургия	К	КО, НДГ, R-ОГК	92	3200 или 6400 орс	–	7 дней	Отсутствует	3,3	0,0	н/у
Corrado et al. ³⁸	1988	Урологическая хирургия	Р, ОС	РИТФ, НДГ, ИПГ	58 (29/29)	6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к Арс	7 дней	Отсутствует	0,0/0,0	0,0/0,0	0,0/0,0
Verardi et al. ³⁴	1989	Крупные операции в общей хирургии	Р, О	РИТФ, НДГ	88 (44/44)	6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к Арс	7 дней	Отсутствует	2,3/6,8 (0,62)	н/у	0,0/0,0

Garcea et al. ¹⁵	1992	Крупные операции в общей хирургии	Р, О	РИТФ, УЗИ, В, R-ОГК, КТЛ	90 (45/45)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	7 дней	Отсутствует	0,0/2,2 (1,0)	0,0/0,0	0,0/11,1 (0,056)
Gossetti et al. ⁴¹	1992	Крупные сосудистые операции	К	РИТФ, УЗИ	65	3200 орс	–	8 дней	Отсутствует	1,5	н/у	1,5
Beghi et al. ³¹	1993	Кардиохирургия	Р, О	НДГ, ЦДС	39 (20/19)	3200 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	4 дня	Отсутствует	0,0/0,0	н/у	н/у
Montebugnoli et al. ⁴⁵	2005	Малые ортопедические операции	К	КУЗИ	509	3200 или 4250 орс	–	10 дней	Отсутствует	0,0	0,0	1,6
Forestieri et al. ²²	2007	Бариатрическая хирургия	К	ЦДС, КТЛ	10	6400 орс ^c	–	30 дней	Отсутствует	0,0	10,0	н/у

^aОбщее количество (группа парнапарина/группа сравнения); ^bчастота развития исходов в группе парнапарина/в группе сравнения (показатель *p*); ^cплюс перемежающаяся пневматическая компрессия (во время госпитализации) и ношение компрессионных чулок (до 30 дней).

Сокращения: ПГ – парамально-групповое, нерандомизированное исследование; К – когортное; Р – рандомизированное; О – открытое; ОС – одностороннее; ДС – двойное слепое исследование; КО – клиническая оценка; РИТФ – радиоиммунный тест определения фибриногена; ТПГ – тензометрическая плетизмография; физ. – физическое состояние; ИПГ – импедансная плетизмография; В – венография; НДГ – непрерывная доплерография; УЗИ – ультразвуковое исследование; ДС – доплеровское сканирование; КУЗИ – компьютерная томография легких; КУЗИ – компрессионное УЗИ; ЦДС – цветное доплеровское сканирование; R-ОГК – рентгенография органов грудной клетки; КТЛ – компьютерная томография легких; п/к – подкожно; орс – один раз в сутки; дрс – два раза в сутки; трс – три раза в сутки; н/у – не указано.

Конечными точками оценки эффективности были частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ), который определяли по результатам венографии, ультразвукового исследования (постоянно-волновой доплер, компрессионная ультрасонография, цветовая ультрасонография), теста поглощения фибриногена или плетизмографии (импеданс, датчик деформации); а также частоте тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), которую оценивали при вентилиционно-перфузионном сканировании легких или рентгенографии органов грудной клетки, если имелись клинические признаки этих состояний (таблица 1).

В целом при среднем методологическом качестве исследований, опубликованных до 1990 года, была продемонстрирована эффективность парнапарина путем подкожного введения в профилактике ТГВ и ТЭЛА (таблица 1). Более того, во всех исследованиях подкожное введение парнапарина при ТГВ не уступало в клинической эффективности применению НФГ. В двух крупных исследованиях, проведенных с участием пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам ($n = 610$ и $n = 173$ соответственно)^{32,35}, частота ТГВ в группе парнапарина (3200 или 6400 МЕ аХа один раз в сутки) была статистически значимо ниже, чем в группе НФГ (5000 МЕ 2–3 раза в сутки) (3,2 % по сравнению 6,3 %, $p < 0,05$; и 1,1 % по сравнению с 7,1 %, $p = 0,038$ соответственно).

Меньшая частота зафиксированных случаев ТЭЛА не позволила сделать обоснованные выводы относительно частоты ее встречаемости.

Лечение тромбоза глубоких вен (таблица 2)

В четырех рандомизированных исследованиях, включавших взрослых пациентов с подтвержденным ТГВ, проведено сравнение парнапарина при подкожном введении 1–2 раза в сутки в дозе 6400 или 12 800 МЕ аХа с внутривенным⁴⁶ или подкожным^{47,48} введением НФГ и надропарина⁴⁹. Во всех исследованиях парнапарин был по меньшей мере настолько же эффективен в профилактике рецидивирующих и распространяющихся ТГВ и ТЭЛА, что и препарат сравнения, а также имел сходный профиль безопасности. Более низкая частота зафиксированных тромбозов скорее всего обусловлена меньшей длительностью наблюдения за пациентами (наибольший срок – 6 месяцев) в совокупности с использованием неинвазивных методов оценки конечных точек (частота рецидивирующего/распространяющегося ТГВ, частота ТЭЛА).

Таблица 2. Клинический опыт применения парнапарина в лечении тромбозов глубоких вен

Автор	Год	Дизайн	Конечные точки	Пациенты ^a	Парнапарин (МЕ аХа) п/к	Препарат сравнения	Длительность лечения	Период наблюдения	ТГВ ^b	ТЭЛА ^b	Крово- течение ^b
Notarbartolo et al. ⁴⁶	1988	P, O	ТПГ	90 (30,30/30)	6400 орс или 12 800 орс 6400 орс	НФГ 30 000 МЕ в/в орс Варфарин	10 дней 60 дней	н/у	0,0/0,0	н/у	0/3,1 (0,034)
Zinicola et al. ⁵⁰	1989	K	ДС, КТА	47	12 800 орс 6400 орс	–	10 дней 50 дней	н/у	0 ^c	0	н/у
Teoldi et al. ⁴⁷	1993	P, ОС	ТПГ, КО	40 (20/20)	6400 арс 6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс НФГ 5000 МЕ п/к арс	15 дней 30 дней	н/у	0,0/5,0 (1,0)	0,0/0,0	0,0/0,0
Bellosta et al. ⁴⁹	2007	P, O	ЦАС	91 (51/40)	6400 арс в течение 1 мес, затем 6400 орс	Надропарин 11 400 (<70 кг) или 15 000 (>70 кг) п/к орс	3 или 6 ^d месяцев	н/у	1,9/10,0 (0,16) ^e	1,9/0,0 (1,0)	1,9/0,0 (1,0)
Vashist et al. ⁴⁸	2006	P, O	ЦАС	100 (50/50)	6400 орс плюс ИВК	НФГ 10 000 МЕ п/к трс плюс ИВК	3 месяца	н/у	0,0/0,0	0,0/2,0 (1,0)	0,0/0,0

^aОбщее количество (группа парнапарина/группа сравнения); ^bчастота развития исходов в группе парнапарина/в группе сравнения (показатель p); ^cповерхностный тромбоз; ^dв случае плюс спонтанного ТГВ; ^eуказанные цифры относятся к распространению ТГВ при оценке с помощью ЦАС.

Сокращения: P – рандомизированное исследование; O – открытое; K – когортное; ОС – одностороннее исследование; КО – клиническая оценка; ТПГ – тензиометрическая плетизмография; ЦАС – цветное доплеровское сканирование; КТА – компьютерная томография легких; ИВК – ингибитор витамина K; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; орс – один раз в сутки; арс – два раза в сутки; трс – три раза в сутки; н/у – не указано.

Хроническое заболевание вен (таблица 3)

Сравнению эффективности парнапарина и НФГ в лечении посттромбофлебитического синдрома или хронической венозной недостаточности ног посвящены пять рандомизированных исследований^{51–55}. Длительность лечения варьировала от 30 до 90 дней. Исследования включали небольшое количество участников (46–92 пациента), какие-либо статистически значимые различия в эффективности между парнапарином и НФГ обнаружены не были; вместе с тем и парнапарин, и НФГ продемонстрировали эффективность в отношении клинических и инструментальных исходов, оцениваемых исходно и в конце курса лечения^{51,53–55}. В одном двойном слепом исследовании⁵² парнапарин (6400 МЕ аХа) показал статистически значимое превосходство в отношении НФГ или меньшей дозы парнапарина (3200 МЕ аХа) в плане уменьшения интенсивности симптомов (оцениваемых по клиническим шкалам), диаметра лодыжек и увеличения венозного оттока (по данным тензиометрической плетизмографии).

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (таблица 4)

В шести небольших рандомизированных исследованиях (33–36 пациентов)^{56–61} парнапарин при подкожном введении (6400 МЕ аХа один раз в сутки) сравнивали с плацебо и с НФГ – в одном нерандомизированном исследовании¹³. Длительность исследований составила от 6^{56–61} до 7¹³ месяцев. Все рандомизированные исследования, кроме одного⁵⁸, были двойными слепыми и включали пациентов со II стадией заболевания по классификации Фонтейна–Лериша. Конечные точки включали оценку дистанции ходьбы без боли (тредмил-тест) или время спокойного и пикового кровотока в голени (тензиометрическая плетизмография), а также лодыжечно-плечевой индекс (отношение показателей артериального давления на лодыжке и плече, в норме более 0,9).

В четырех из этих исследований^{56,58–60} парнапарин по сравнению с плацебо способствовал значительному увеличению дистанции или времени ходьбы без боли, лодыжечно-плечевого индекса (или обоих показателей). В других трех исследованиях^{13,57,61} – в них был проведен только внутригрупповой анализ – исходные значения дистанции ходьбы без боли, показатели кровотока и лодыжечно-плечевого индекса значительно возросли в конце курса лечения в группах как парнапарина⁵⁷, так и парнапарина и НФГ¹³ и плацебо соответственно⁶¹.

Таблица 3. Клинический опыт применения парнапарина в лечении хронической венозной болезни

Автор	Год	Целевое заболевание	Дизайн	Конечные точки	Оценка конечных точек	Пациенты ^a	Парнапарин (МЕ аХа) п/к	Препарат сравнения	Длительность лечения	Период наблюдения	Эффективность	Безопасность ^b
Verardi et al. ⁵¹	1988	ПТФС	Р, О	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3), диаметр голени/лодыжки	КО, ДС (только при рецидивировании ТГВ)	77 (39/38)	30 000 орс в течение 10 дней, 15 000 орс до 50 дней	НФГ 20 000 МЕ в/в орс в течение 10 дней НФГ 12 500 МЕ п/к до 50 дней	10–50 дней	Отсутствует	^c	7,0/8,0 (1,0)
Sannazzari et al. ⁵²	1989	ХВН	Р, ДС	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3), диаметр лодыжки, венозный отток	КО, ТПГ	92 (30, 30/30)	3200 орс или 6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	30 дней	Отсутствует	Статистически значимое улучшение при использовании парнапарина 6400 МЕ аХа орс при сравнении с двумя другими группами	0,0, 0,0/6,7 (0,49)
Catania et al. ⁵³	1993	ПТФС	Р, ОС	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3), венозный отток	КО, ТПГ, ДС	46 (24/22)	4250 орс	НФГ 5000 МЕ п/к дрс	90 дней	Отсутствует	^c	Не указано
Canova et al. ⁵⁴	1993	ПТФС	Р, ОС	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3), венозный отток	КО, ТПГ, ДС	57 (27/30)	4250 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	90 дней	Отсутствует	^c	Не указано
Della Marchina et al. ⁵⁵	1993	ХВН	Р, ОС	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3)	КО, ТПГ, ДС	70 (35/35)	4250 орс	НФГ 5000 МЕ п/к трс	90 дней	Отсутствует	^c	8,6/17,1 (0,48)

^aОбщее количество (группа парнапарина/группа сравнения); ^bчастота развития исходов в группе парнапарина/в группе сравнения (показатель р); ^cэквивалентна эффективности препарата сравнения.

Сокращения: ПТФС – посттромбофлебитический синдром; ХВН – хроническая венозная недостаточность; Р – рандомизированное исследование; О – открытое; ДС – двойное слепое; ОС – одинарное слепое; КО – клиническая оценка; ДС – доплеровское сканирование; ТПГ – тензометрическая плетизмография; п/к – подкожно; орс – один раз в сутки; дрс – два раза в сутки; трс – три раза в сутки; в/в – внутривенно.

Таблица 4. Клинический опыт применения парнапарина в лечении окклюзионной болезни периферических артерий

Автор	Год	Целевое заболевание	Дизайн	Конечные точки	Оценка конечных точек	Пациенты ^a	Парнапарин (МЕ аХа) п/к	Препарат сравнения	Длительность лечения	Период наблюдения	Эффективность	Безопасность ^b
Di Stefano et al. ¹³	1988	ХОЗАНК	ПГ	Симптомы, ДХББ, кровоток в покое	КО (шкала от 0 до 3), ТТ, ДС	55 (27/28)	6400 орс	НФГ 5000 МЕ п/к дрс	7 месяцев	Отсутствует	Только внутригрупповой анализ (улучшение в обеих группах)	Почти у 100% пациентов в обеих группах
Palmieri et al. ⁶¹	1988	ХОЗАНК, II стадия по классификации Фонтейна	Р, ДС	ЛПИ, время ходьбы без боли, пиковый кровоток	ДС, ТПГ, ТТ	55 (28/27)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	Только внутригрупповой анализ (улучшение ЛПИ в обеих группах; увеличение времени ходьбы без боли, пикового кровотока только в группе парнапарина)	4,0/2,0 (0,34)
Tesi et al. ⁵⁹	1989	ХОЗАНК, II стадия по классификации Фонтейна	Р, ДС	ЛПИ, ДХББ	ДС, ТТ	20 (10/10)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	По сравнению с плацебо в группе парнапарина улучшение ЛПИ ($p < 0,05$) и увеличение ДХББ ($p = 0,03$)	Не указано
Mannarino et al. ⁵⁶	1991	ХОЗАНК, II стадия по классификации Фонтейна	Р, ДС	ЛПИ, ДХББ	ДС, ТПГ, ТТ	44 (22/22)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	По сравнению с плацебо в группе парнапарина увеличение ДХББ ($p < 0,05$)	Не указано
Sergio et al. ⁶⁰	1991	ХОЗАНК, II–III стадия по классификации Фонтейна	Р, ДС	Интенсивность симптомов (шкала от 0 до 3), ЛПИ, время ходьбы без боли	КО	40 (20/20)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	По сравнению с плацебо в группе парнапарина значимое улучшение всех исходов	5,0/1,7 (0,65)
Simoni et al. ⁵⁸	1992	ХОЗАНК, II стадия по классификации Фонтейна	Р, О	ЛПИ, ДХББ, кровоток пиковый и в покое	ДС, ТПГ, ТТ	66 (33/33)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	По сравнению с плацебо в группе парнапарина значимое увеличение ($p < 0,05$) ДХББ (+ 28,9%), ЛПИ и пикового кровотока	2,8/0,7 (0,49)
Calabrò et al. ⁵⁷	1993	ХОЗАНК, II стадия по классификации Фонтейна	Р, ДС	ЛПИ, ДХББ, общая дистанция ходьбы, кровоток пиковый и в покое	ТПГ, ТТ	36 (18/18)	6400 орс	Плацебо	6 месяцев	Отсутствует	Только внутригрупповой анализ (ДХББ и кровоток в покое улучшились только в группе парнапарина)	Не указано

^aОбщее количество (группа парнапарина/группа сравнения); ^bчастота развития исходов в группе парнапарина/в группе сравнения (показатель p).

Сокращения: КО – клиническая оценка; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ДХББ – дистанция ходьбы без боли; ДС – доплеровское сканирование; ТПГ – тензометрическая плетизмография; ТТ – тредмил-тест; п/к – подкожно; орс – один раз в сутки; АРС – два раза в сутки; ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей.

Таблица 5. Клинический опыт применения парнапарина для лечения острого коронарного синдрома

Автор	Год	Целевые заболевания	Дизайн	Конечные точки	Пациенты ^a	Парнапарин (МЕ аХа) п/к	Препарат сравнения	Длительность лечения	Период наблюдения	Эффективность ^b	Крупные кровотечения ^c
Melandri et al. ⁶²	1993	ССК	Р, ДС	Время до снижения сегмента ST, пиковое снижение сегмента ST, время до развития умеренной стенокардии (все после тредмил-теста). Класс стенокардии по классификации Канадского кардиоваскулярного общества	29 (15/14)	6400 орс	Плацебо	3 месяца		Только внутригрупповой анализ (время до снижения сегмента ST, пиковое снижение сегмента ST и класс стенокардии по классификации Канадского кардиоваскулярного общества статистически значимо улучшились в группе парнапарина)	n/y
Исследование PRIME CARE ²¹	2005	НСК	Р, О	Общая смертность, инфаркт миокарда, необходимость васкуляризации, крупное кровотечение	897 (446/451)	6400 орс	НФГ 5000 МЕ болюсно, затем 800–1000 МЕ/ч в течение 48 ч, затем 5000 МЕ 4 раза в сутки п/к 5 дней	7 дней	30 дней	7,3/11,4 (ОР 0,64; 95%-ный ДИ 0,42–0,97, $p = 0,034$) 21,8/12,1 (ОР 0,56; 95%-ный ДИ 0,39–0,79, $p = 0,0008$)	0,4/0,4 ($p = 1,0$)
Wang et al. ²³	2006	ОИМпНТ	Р, О	Общая смертность, рецидив инфаркта миокарда, необходимость в экстренной реваскуляризации	186 (96/90)	4250 арс	НФГ 100 МЕ/кг в/в болюсно, затем 1000 МЕ/ч в течение 3 дней, затем 7500 МЕ арс п/к в течение 4 дней	7 дней	45 дней	27,1/42,2 ($p = 0,03$) ^c	2,1/4,4 ($p = 0,43$)

^aОбщее количество (группа парнапарина/группа сравнения); ^bчастота развития исходов в группе парнапарина/в группе сравнения (показатель p); ^cоценено на 45-й день.

Сокращения: ССК – стабильная стенокардия; НСК – нестабильная стенокардия; ОИМпНТ – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; Р – рандомизированное исследование; О – открытое; ДС – двойное слепое; п/к – подкожно; в/в – внутривенно; орс – один раз в сутки; арс – два раза в сутки; трс – три раза в сутки; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков; n/y – не указано; ч – час.

Острый коронарный синдром (таблица 5)

В небольшом ($n = 29$) рандомизированном, двойном слепом исследовании с участием пациентов со стабильной стенокардией парнапарин сравнивали с плацебо⁶². В двух других крупных рандомизированных неослепленных исследованиях с участием пациентов с нестабильной стенокардией²¹ и ОИМпST проводили сравнение парнапарина и НФГ²³.

В двух крупных исследованиях^{21,23} использовалась жесткая комбинированная конечная точка эффективности, включавшая оценку летальности, в то время как в небольших исследованиях использовались только суррогатные конечные точки⁶². В двух крупных исследованиях парнапарин привел к статистически более выраженному снижению частоты достижения первичной конечной точки по сравнению с НФГ^{21,23}, тогда как в небольших исследованиях статистически значимое снижение частоты достижения первичной конечной точки наблюдалось только в группе парнапарина (межгрупповые сравнения не проводились) по сравнению с плацебо⁶².

Обновленные клинические данные

Основываясь на нашей стратегии поиска, мы получили одну полную статью⁶³ и два абстракта, представленных на конференции^{64,65}. Материалы содержали описание клинического применения парнапарина и были опубликованы в течение 2008 года. В первом открытом исследовании с небольшим размером выборки⁶³ ($n = 10$) авто-

ры проводили оценку эффективности трех различных пероральных доз парнапарина (70, 140 и 210 мг один раз в сутки) при лечении рецидива левостороннего язвенного колита от легкой до умеренной степени тяжести в течение периода более 8 недель. Конечные точки включали нормализованные клинические и эндоскопические показатели активности заболевания. В конце курса лечения у семи больных (70 %) наблюдалась клиническая ремиссия, при этом только у одного участника было достигнуто заживление по данным эндоскопического исследования; нормализованные клинические показатели статистически значимо улучшились по сравнению с исходными данными. Во втором рандомизированном, открытом, многоцентровом исследовании по подбору доз с участием пациентов ($n = 66$), страдающих тяжелой формой ожирения (ИМТ >36 кг/м²), по поводу которого у них проводилось хирургическое вмешательство, оценивали влияние двух доз парнапарина (4250 или 6400 МЕ аХа при введении один раз в день в течение 9 ± 2 дня) на уровни анти-Ха. Эти уровни оценивали за день до операции, а затем на 4-й и 6-й дни после операции. Авторы отметили, что при введении дозы 4250 МЕ аХа уровни анти-Ха были в пределах ожидаемого диапазона активности в 98,3 % случаев, в то время как при введении дозы 6400 МЕ аХа активность анти-Ха была выше указанного профилактического диапазона в 62,3 % случаев⁶⁴. В третьем источнике были представлены результаты многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, контролируемого исследования, в котором проводили оценку эффективности и безопасности аспирина (100 мг/сут в течение 3 месяцев) по сравнению с парнапарином

Таблица 6. Клинический опыт применения парнапарина в лечении острого коронарного синдрома

Применение	Доза, МЕ аХа	Путь, частота введения
Лечение ХВБ, ТПВ, ВФ	3200–6400	п/к орс 20–30 дней
Профилактика ТГВ при общих хирургических вмешательствах невысокого риска	3200	п/к орс за 2 ч до операции, затем по меньшей мере 7 дней
Профилактика ТГВ при общих хирургических вмешательствах высокого риска, ортопедических операциях	4250	п/к орс за 12 ч до операции, затем через 12 ч после операции, по меньшей мере 10 дней
Профилактика ТГВ	12 800 6400 4250–6400	в/в медленно, 3–5 дней п/к п/к дрс по меньшей мере 7–10 дней орс 10–20 дней
Нестабильная стенокардия	6400	п/к орс 7 дней
ОИМпST	4250	п/к дрс 7 дней
ХОЗАНК	6400	п/к орс 6 месяцев

Сокращения: ХВБ – хроническая венозная болезнь; ТПВ – тромбоз поверхностных вен; ВФ – варикофлебит; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ОИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ХОЗАНК – хроническое облитерирующее заболевание артерий нижних конечностей; п/к – подкожно, орс – один раз в сутки; дрс – два раза в сутки.

(12 800 МЕ аХа в течение 7 дней, затем 6400 МЕ аХа в общей сложности 3 месяца) при лечении окклюзии вены сетчатки (ОВС). Первичной конечной точкой эффективности исследования было количество случаев ухудшения функции глаза из-за ОВС в течение 6 месяцев, объективно оцениваемой по данным флуоресцентной ангиографии, ухудшения остроты и сужения полей зрения. 20,7% пациентов, получавших парнапарин ($n = 28$), и 59,4% пациентов, принимавших аспирин ($n = 30$) ($p = 0,002$), достигли конечной точки. Рецидивирующую ОВС диагностировали у трех пациентов, все получали лечение аспирином (p статистически незначимо). Частота кровотечений была сходной в обеих группах. Из-за малого размера выборки авторы пришли к выводу, что для подтверждения этих многообещающих результатов необходимо проведение крупных клинических исследований⁶⁵.

Мы не нашли клинических исследований применения парнапарина, проведенных в течение 2009 года. Однако мы знаем о продолжающемся итальянском многоцентровом, рандомизированном клиническом исследовании 3-й фазы (исследование STEFLUX, все активные центр-рекрутеры расположены в Италии), посвященном лечению поверхностного тромбоза. В исследовании проводится сравнение эффективности и безопасности трех различных доз парнапарина (8500 МЕ аХа подкожно один раз в сутки в течение 10 дней с последующим применением плацебо в течение 20 дней по сравнению с 8500 МЕ аХа подкожно один раз в сутки в течение 10 дней с последующим применением дозы 6400 МЕ аХа подкожно один раз в сутки в течение 20 дней; эту схему лечения сравнивают с применением дозы 4250 МЕ аХа подкожно один раз в сутки в течение 30 дней). Планируемый размер выборки превышает 1000 пациентов.

Переносимость и применение

Во всех клинических исследованиях, посвященных изучению парнапарина, переносимость в целом оценивалась как удовлетворительная. Как и при применении других коммерчески доступных НМГ, наиболее важным нежелательным явлением (НЯ), возникшим вследствие применения парнапарина, были кровотечения, как правило, классифицируемые как большие (тяжелая кровопотеря, как, например, при клинически явном кровотечении с падением уровня гемоглобина по крайней мере на 2 г/л или при необходимости переливания 2 единиц или более эритроцитарной массы; кровотечение с риском развития жизнеугрожающего состояния, например ретро-

перитонеальной или интракраниальной локализации; а также кровотечение, требующее повторного вмешательства) или малые (в том числе, например, кровотечение в месте инъекции)^{21,23}. В исследованиях по проблеме профилактики тромбообразования после крупных хирургических вмешательств частота геморрагических осложнений составляла 1–4%, в то время как в исследованиях применения парнапарина при нестабильной стенокардии наблюдались малые кровотечения с частотой на уровне 3% и только один случай большого кровотечения^{15,21,28,32}. В исследовании с участием больных с ОИМпСТ частота кровотечений в группе парнапарина составила 3%²³. После малых ортопедических операций геморрагические нежелательные явления – большинство из которых были малыми кровотечениями (гематомы в месте инъекции) – зафиксировали менее чем у 2% из 509 пациентов⁴⁵.

В исследованиях, посвященных оценке использования парнапарина при периферических сосудистых или хронических венозных заболеваниях, у пациентов, получавших парнапарин подкожно, незначительные геморрагические осложнения и/или боли встречались реже, чем у пациентов, рандомизированных для подкожного введения НФГ^{13,32,55,66}. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – еще одно хорошо известное осложнение, возникающее при лечении гепарином. Частота его развития составляет около 0,8%. Представляет интерес тот факт, что при применении НМГ риск развития ГИТ примерно в 3 раза ниже, чем при применении НФГ^{67,68}. ГИТ вызвана образованием гепаринзависимых антител (обычно иммуноглобулина класса G), связывающихся с конформационно-измененным эпитопом на тромбоцитарном факторе 4 (PF4). Его измененная структура впоследствии распознается иммунокомпетентными клетками в качестве чужеродного белка. Случаев развития ГИТ не зарегистрировано ни в одном из клинических исследований парнапарина, описанных в этом обзоре. Тем не менее у пациентов, получающих парнапарин в профилактических или лечебных целях, в течение первых 2 недель применения препарата рекомендуется тщательно следить за содержанием тромбоцитов, особенно если в недавнем прошлом пациент получал гепарин – в таких случаях имеется наибольший риск развития ГИТ⁵.

Парнапарин вводят в различных дозах в зависимости от типа и тяжести заболевания. Дозы и кратность введения парнапарина в различных клинических ситуациях приведены в таблице 6. Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с почечной или

печеночной недостаточностью, артериальной гипертензией или поражением какого-либо органа, чреватым развитием кровотечения⁵.

Место в терапии и заключение

Было показано, что подкожное введение парнапарина в дозе 3200 МЕ аХа один раз в сутки в течение 7 дней для профилактики венозных тромбоэмболий более эффективно, чем применение плацебо (0 против 6 % соответственно), и по меньшей мере так же эффективно, как и НФГ, у больных, перенесших хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, сосудах, сердце и костно-мышечной системе (большие и малые ортопедические операции).

Эквивалентная эффективность применения парнапарина один раз в сутки в течение 3 месяцев по сравнению с НФГ показана при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего хронической венозной недостаточности, вторичной, по отношению к посттромбофлебитическому синдрому), поверхностного тромбофлебита и ТГВ.

У пациентов со стабильной стенокардией 3-месячный курс лечения парнапаринном приводит к значительному увеличению времени упражнения при проведении тредмил-теста по сравнению с исходным уровнем; у пациентов, получавших плацебо, этого не происходит. Недавно обнаружено, что при подкожном введении парнапарина один раз в сутки у пациентов с нестабильной стенокардией или ОИМпСТ значительно снижается частота достижения первичной комбинированной конечной точки эффективности, включающей летальный исход, развитие острого ИМ или потребность в экстренной реваскуляризации миокарда (в том числе в проведении коронарного шунтирования или ангиопластики) в первые 7 или 45 дней от начала лечения соответственно по сравнению с НФГ (7 против 11 %, $p = 0,034$; 27 против 42 %, $p = 0,03$ соответственно).

Было проведено сравнение подкожного введения парнапарина с введением плацебо или НФГ у больных со II стадией ХОЗАНК (классификация Фонтейна–Лериша). По сравнению как с плацебо, так и с НФГ парнапарин способствовал значительному улучшению всех исследуемых конечных точек, в том числе дистанции и времени ходьбы без боли, пикового кровотока в икроножных мышцах и лодыжечно-плечевого индекса.

Во всех исследованиях зафиксирована удовлетворительная переносимость парнапарина. Риск геморрагических осложнений, связанных с его введением, аналогичен таковому при использовании НФГ и включает

большие кровотечения, в то время как частота малых кровотечений при применении парнапарина ниже.

При использовании парнапарина не было зарегистрировано случаев развития ГИТ. Тем не менее в течение первых 2 недель лечения парнапаринном количество тромбоцитов следует оценивать каждые 3 дня.

Как и в отношении других НМГ (и в отличие от НФГ), парнапарин разрешено вводить в домашних или амбулаторных условиях при большинстве заболеваний периферических сосудов в связи с легкостью его применения, хорошей переносимостью, а также равноценной эффективностью и безопасностью.

В последнее время исследуется применение парнапарина в различных клинических условиях (язвенный колит, ОВС, пациенты с тяжелой формой ожирения после бариатрических вмешательств), хотя его многообещающую эффективность необходимо подтвердить в крупных клинических исследованиях.

В заключение следует сказать, что парнапарин является безопасным, эффективным и хорошо переносимым НМГ, который широко исследуется и используется в профилактике и лечении венозных тромбоэмболий, сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца. Как и другие НМГ, парнапарин можно вводить подкожно, один раз в сутки, при этом местная переносимость препарата лучше, чем у НФГ. Имеющиеся данные говорят о том, что парнапарин может быть оптимальным препаратом среди НМГ, доступных на рынке.

Раскрытие информации

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Alexander JH, Singh KP. Inhibition of factor Xa: a potential target for the development of new anticoagulants. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(5):279–290.
- Dettori AG. Parnaparin: a review of its pharmacological profile and clinical application. *Drugs Today*. 1995;31(1):19–35.
- Frampton JE, 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.
- McKeage K, Keating GM. 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.
- Fluxum™. Summary of product characteristics. Bologna: Alfa Wassermann, 2007.
- Maugeri N, de Gaetano G, Barbanti M, et al. Prevention of platelet-polymorphonuclear leukocyte interactions: new clues to the anti-thrombotic properties of parnaparin, a low molecular weight heparin. *Haematologica*. 2005;90(6):833–839.

7. Maugeri N, Di Fabio G, Barbanti M, et al. Parnaparin, a low-molecular-weight heparin, prevents P-selectin-independent formation of platelet-leukocyte aggregates in human whole blood. *Thromb Haemost.* 2007;97(6):965–973.
8. Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. 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.
9. Florian-Kujawski M, Hoppensteadt D, Maddineni J, et al. Differential regulation of thrombin activatable fibrinolytic inhibitor by low molecular weight heparins: pharmacologic implications. *Int Angiol.* 2004;23(4):346–354.
10. Verhaeghe R. The use of low-molecular-weight heparins in cardiovascular disease. *Acta Cardiol.* 1998;53(1):15–21.
11. Palareti G, Legnani C, Bianchini B, 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.
12. Dettori AG, Tagliaferri A, Dall'Aglio E, et al. Clinical pharmacology of a new low molecular weight heparin (alfa LMWH- Fluxum). *Int Angiol.* 1988;7(3 Suppl):7–18.
13. Di Stefano F, Giglio A, Vinci M, et al. Low molecular weight heparins for long-term therapy of peripheral vascular disease. *Curr Ther Res.* 1988;44(1):1–10.
14. Speziale F, Verardi S, Taurino M, et al. Low molecular weight heparin prevention of post-operative deep vein thrombosis in vascular surgery. *Pharmatherapeutica.* 1988;5(4):261–268.
15. Garcea D, Martuzzi F, Santelmo N, et al. Post-surgical deep vein thrombosis prevention: evaluation of the risk/benefit ratio of fractionated and unfractionated heparin. *Curr Med Res Opin.* 1992;12(9):572–583.
16. Chiapuzzo E, Orenge GB, Ottria G, et al. The use of low molecular weight heparins for post-surgical deep vein thrombosis prevention in orthopaedic patients. *J Int Med Res.* 1988;16(5):359–366.
17. Legnani C, Imberti D, Cini M, et al. Pharmacodynamic of low molecular weight heparin (LMWH) in obese subjects undergoing bariatric surgery: a prospective randomised study comparing two different doses of parnaparin [abstract no. P153] *Haematologica.* 2006; 91 Suppl 2:89. Plus poster presented at the XIX Congress of the Italian Society for Studies on Hemostasis and Thrombosis; 2006 Sep 14–17: Milan.
18. Melandri G, Branzi A, Semprini F, et al. Effects of two dosages of subcutaneous low molecular weight heparin (parnaparin) and of unfractionated heparin on fibrin formation and lipolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Res.* 1992;66(2–3):141–150.
19. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology.* 1991;42(1):1–7.
20. Calabrò A, Piarulli F, Milan D, et al. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology.* 1993;44(3):188–195.
21. 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.
22. Forestieri P, Quarto G, De Caterina M, et al. Prophylaxis of thromboembolism in bariatric surgery with parnaparin. *Obes Surg.* 2007;17(12):1558–1562.
23. Wang XK, Zhang Y, Yang CM, et al. Use of unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin following thrombolytic therapy for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Drug Invest.* 2006;26(6):341–349.
24. Wong GC, Giugliano RP. Low-molecular-weight heparins for the treatment of acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med.* 2003;3(4):391–402.
25. Dettori AG, Babbini M. Human pharmacology of a low-molecular-weight heparin (alfa-LMWH): an update. *Med Res Rev.* 1992;12(4):373–389.
26. Agrati AM, Ambrosi G, Spinelli G, et al. Influence of the administration site on the bioavailability of a new low molecular weight heparin administered by subcutaneous route. *Aggiornamenti di Medicina e Chirurgia.* 1991;9(3):375–379.
27. Palmieri GC, Ambrosi G, Ferrero G. Kinetic control in healthy volunteers of low molecular weight heparin antithrombotic activity. *Riv Eur Sci Med Farmacol.* 1988;10:187–192.
28. Valle I, Sola G, Origone A. Controlled clinical study of the efficacy of a new low molecular weight heparin administered subcutaneously to prevent postoperative deep venous thrombosis. *Curr Med Res Opin.* 1988;11(2):80–86.
29. Forzano F, Nicora E. Assessment of efficacy and tolerance of a new low molecular weight heparin in post-operative thromboembolic prophylaxis. *Aggiorn Med Chir.* 1989;7:1–9.
30. Pini M, Tagliaferri A, Manotti C, et al. Low molecular weight heparin (alfa LMWH) compared with unfractionated heparin in prevention of deep-vein thrombosis after hip fractures. *Int Angiol.* 1989;8(3):134–139.
31. Beghi C, Fragnito C, Antonelli A, et al. Prevention of deep venous thrombosis by a new low molecular weight heparin (Fluxum) in cardiac surgery. *Int Angiol.* 1993;12(4):383–386.
32. Verardi S, Casciani CU, Nicora E, et al. A multicentre study on LMW-heparin effectiveness in preventing postsurgical thrombosis. *Int Angiol.* 1988;7(3 Suppl):19–24.
33. Mascali F, Condorelli A, Salanitri G, et al. Postsurgery thromboembolism prevention by LMW heparin subcutaneous administration. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1988;10:135–141.
34. 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.
35. Catania G, Salanitri G. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by two different heparin types. *Int J Clin Pharmacol.* 1988;26:304–309.
36. Gruttadauria G, Ferrara C, Musumeci S. Subcutaneous low-molecular weight heparin for postsurgical thromboembolism prevention. *Med Praxis.* 1988;9(4):1–9.
37. Salcuni PF, Azzarone M, Palazzini E. A new low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prevention: effectiveness in postoperative patients. *Curr Ther Res.* 1988;43:824–831.
38. Corrado F, Fini M, Severini G, et al. Low-molecular weight heparin (Fluxum) prevention of post-operative thrombosis in urological surgery. A controlled study. *Clin Trials J.* 1988;26:138–148.
39. Bonomo GM, Scattarella M, Treglia AL. Preventing postsurgery thromboembolism by a new low molecular weight heparin. *Med Praxis.* 1988;9(4):1–7.
40. Gossetti B, Irace L, Gattuso R, et al. Prevention of deep venous thrombosis in vascular surgical procedures by LMW-heparin. *Inter Angio.* 1988;7 Suppl 3:25–27.
41. Gossetti B, Irace L, Venosi S, et al. Low-molecular weight heparin in prevention of deep vein thrombosis prevention in major vascular surgery. *Phlébologie.* 1992;92:456–458.

42. Pellegrino A, Balta D, De Girolamo C, et al. Prevention of post-surgical deep vein thrombosis in urology. Prophylactic use of a new low molecular weight heparin. *Clinical Trials Journal*. 1988;25:164–171.
43. Cortellini P, Pelletti F, Simonazzi M.P, et al. Prevention of post-operative thromboembolism. A clinical trial in urological patients treated with a new low molecular weight heparin. *Acta Ther*. 1988;14:135–144.
44. Tartaglia P, Perolo F, D'Ales A. Effectiveness of prevention with a low molecular weight heparin preparation in gynecological patients undergoing surgery: an open study. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(6):360–365.
45. Montebugnoli M, Bugamelli S, Calo P, et al. Prophylaxis of venous thromboembolism in minor orthopedic surgery with parnaparin. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2007;13(3):249–258.
46. Notarbartolo A, Salanitri G, Davi G, Averna M, Barbagallo C, Catalano I. Low-molecular weight heparin in the short and long-term treatment of deep vein thrombosis in diabetic subjects. *Med Praxis*. 1988;9(4):1–13.
47. Teoldi A, Botticella F, Maloberti MR. Antithrombophilic effect of low molecular weight heparins in patients with deep vein thrombosis. *Clinical Trials Metaanal*. 1993;28:215–225.
48. Vashist MG, Kapoor S, Dhingra A, et al. Is low molecular weight heparin effective and safe in the management of deep vein thrombosis? A prospective randomized study. *Ind Med Gaz*. 2006;140:175–178.
49. Bellosta R, Ferrari P, Luzzani L, et al. Home therapy with LMWH in deep vein thrombosis: randomized study comparing single and double daily administrations. *Angiology*. 2007;58(3):316–322.
50. Zinicola N, Cerruti R. Deep vein thrombosis of the lower limbs: results- of long term treatment with a new low-molecular weight heparin. *Farmaci e terapia*. 1989;3:147–151.
51. Verardi S, Ippoliti A, Pistolesse GR. Antithrombotic treatment during acute inflammatory complications of patients affected by postphlebotic syndrome: LMW-heparin versus standard heparin. *Int Angiol*. 1988;7 Suppl 3:33–40.
52. 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.
53. Catania G, Salanitri T. Heparin therapy of post-phlebotic syndrome: results of a single-blind, clinical trial of parnaparin vs calcium heparin. *Stampa Medica Europea*. 1993;13:17–27.
54. Canova R, Celentano R, Gasbarrone L. Long-term treatment of patients with post-phlebotic syndrome by means of a new lmw heparin. *NAM*. 1993;9:318–324.
55. Della Marchina M, Renzi G, Renzi C, et al. Low molecular weight heparins in chronic venous insufficiency: controlled trial of parnaparin efficacy and tolerability. *Br J Clin Res*. 1993;4:29–36.
56. Mannarino E, Pasqualini L, Innocente S, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin in the management of intermittent claudication. *Angiology*. 1991;42(1):1–7.
57. Calabrò A, Piarulli F, Milan D, et al. Clinical assessment of low molecular weight heparin effects in peripheral vascular disease. *Angiology*. 1993;44(3):188–195.
58. Simoni G, Lucertini G, Decian F. Low molecular weight heparins: therapeutic insight in peripheral arterial occlusive disease. *Clin Trials Metaanal*. 1993;28:137–145.
59. Tesi M, Bronchi GM, 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.
60. Serrao E, Mangialardi N. Treatment of peripheral arteriopathies with a new low weight heparin. *Panminerva Medica*. 1991;33:197–204.
61. Palmieri G, Ambrosi G, Agrati AM, et al. A new low molecular weight heparin in the treatment of peripheral arterial disease. *Int Angiol*. 1988;7 Suppl 3:41–47.
62. Melandri G, Semprini F, Cervi V, et al. Benefit of adding low molecular weight heparin to the conventional treatment of stable angina pectoris: a double-blind, randomized, placebo- controlled trial. *Circulation*. 1993;88:2517–2523.
63. Pastorelli L, Saibeni S, Spina L, et al. Oral, colonic-release low-molecular-weight heparin: an initial open study of Parnaparin-MMX for the treatment of mild-to-moderate left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):581–588.
64. Imberti D, Baldini E, Nicolini A, et al. Farmacodinamica dell'eparina a basso peso molecolare in pazienti sottoposti a intervento di chirurgia bariatrica: studio prospettico randomizzato tra due differenti dosi di parnaparin (studio BAFLUX). Atti XVI Congresso Nazionale SICOB; 2008.
65. Ageno W, Cattaneo R, Manfredi E, et al. Parnaparin versus aspirin in the treatment of retinal vein occlusion. A randomized, double blind, controlled study. Atti XX Congresso Nazionale della Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SISET), Firenze, 2008. *Haematologica*. 2008;93 Suppl 3:33:CO98.
66. Luttichau U, Palazzini E. Antithrombotic therapy in phlebopathies of lower limbs: a controlled study of low molecular weight heparin versus heparin calcium. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 1989;11:351–358.
67. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular- weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995;332(20): 1330–1335.
68. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with lowmolecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106(9):3049–3054.
69. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Eightieth ACCP Conference on Anti- thrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2008;133(6 Suppl):381S–453S.
70. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. The British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2006;133(1):19–34.

Vascular Health and Risk Management

Опубликуйте рукопись в этом журнале

Vascular Health and Risk Management – международный, рецензируемый журнал, посвященный терапии и контролю факторов риска различных заболеваний. Издание публикует отчеты о клинических исследованиях в сфере сосудистых патологий, материалы посвящены мониторингу, профилактике и лечению заболеваний сосудов и сосудистых осложнений; а также роли нарушений мета-

болизма, в особенности сахарного диабета, в развитии сосудистых нарушений. Журнал индексируется PubMed Central и MedLine. Система управления рукописями полностью доступна онлайн и включает легкую в использовании систему оперативного рецензирования. С цитатами из опубликованных работ можно ознакомиться на странице <http://www.dovepress.com/testimonials.php>.

Представьте вашу рукопись здесь: <http://www.dovepress.com/vascular-health-and-risk-management-journal>

Dovepress

