

Сравнительная эффективность и безопасность эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном в лечении венозных тромбозов у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств

А.И. Логинова, Е.С. Кропачева, Е.Б. Майков, Т.В. Балахонова, С.П. Голицын

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: сравнить две схемы антикоагулянтной терапии (АКТ) в лечении венозных тромбозов (ВТ) у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств – электрофизиологических исследований (ЭФИ) и абляций: эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов от 18 лет с нарушениями ритма сердца и планируемыми катетерными вмешательствами. При выявлении пристеночного ВТ в месте пункции бедренной вены пациентов рандомизировали на две группы лечения: в группе I проводилась АКТ эноксапарином 1 мг/кг каждые 12 ч с переходом на варфарин через 7 дней с поддержанием целевых значений международного нормализованного отношения (2,0–3,0), в группе II – АКТ ривароксабаном 15 мг 2 раза/сут в течение 21 дня с дальнейшим переходом на дозу 20 мг/сут. Срок наблюдения и лечения пациентов составил 3 мес.

Результаты. Наблюдали 408 пациентов, из них 42 (10,3%) пациента с пристеночным ВТ распределили на две группы лечения. В группе I ($n=16$) у 7 (58,3 %) больных отмечен полный лизис ВТ к 7-му дню лечения, однако эта схема сопряжена с большим риском осложнений ($p=0,003$) со стороны места пункции в виде артериовенозных соустьев ($n=1$; 6,25%), межмышечных гематом ($n=4$; 25%). В группе II ($n=26$) осложнений не отмечалось, время лизиса ВТ в среднем составило 21 день ($n=18$; 69,2%). В обеих группах на момент проведения контрольной точки наблюдения (3-й месяц) отмечен полный лизис ВТ.

Заключение. Эффективность двух схем лечения ВТ оказалась сопоставимой. Терапия эноксапарином сопряжена с большим риском развития местных осложнений: межмышечных гематом ($n=4$; 25%), артериовенозных соустьев ($n=1$; 8,3%). Монотерапия ривароксабаном была более безопасна ($p=0,003$), в группе II осложнений не отмечено.

Ключевые слова: катетерная абляция, венозный тромбоз, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Логинова А.И., Кропачева Е.С., Майков Е.Б. и др. Сравнительная эффективность и безопасность эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном в лечении венозных тромбозов у пациентов после внутрисердечных катетерных вмешательств. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 32–37. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000282

Comparative efficacy and safety of enoxaparin followed by warfarin and rivaroxaban monotherapy in the treatment of venous thrombosis in patients after intracardiac catheter interventions

A.I. Loginova, E.S. Kropacheva, E.B. Maykov, T.V. Balakhonova, S.P. Golitsyn

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Aim: to compare two anticoagulant therapy (ACT) regimens in the treatment of venous thrombosis (VT) in patients after catheter interventions – electrophysiological studies (EFIs) and ablations: enoxaparin followed by warfarin, and rivaroxaban monotherapy.

Materials and methods. The study included patients from 18 years and older with heart rhythm disorders and planned catheter ablation. When parietal venous thrombosis (VT) were detected at the femoral vein puncture site, all patients were randomly assigned to two treatment groups. In group I enoxaparin 1 mg/kg was prescribed every 12 hours with switching to warfarin after 7 days with maintenance of the target INR values (2.0–3.0). In group II rivaroxaban therapy was started at a dose of 15 mg twice/day for 21 days with a further transition to a dose of 20 mg/day. The total period of observation and treatment of patients was at least 3 months.

Results. 408 patients were observed, 42 (10.3%) patients with parietal VT were divided into two treatment groups. In group I ($n=16$) complete lysis of VT was noted by the 7th day of treatment in 7 (58.3%) patients, however this scheme was associated with a greater risk of complications ($p=0.003$) at the puncture site in the form of arteriovenous fistulae ($n=1$; 8.3%) and intermuscular hematomas ($n=4$; 25%). In group II ($n=26$), no complications were noted, the lysis time of VT was on average 21 days ($n=18$; 69.2%). Complete lysis of VT was noted in both groups at the time of the control observation point (3rd month).

Conclusion. The efficiency of the two VT treatment regimens was comparable. Enoxaparin therapy is associated with a high risk of local complications, namely intermuscular hematomas ($n=4$; 25%) and arteriovenous fistulas ($n=1$; 8.3%). Rivaroxaban monotherapy is safer ($p=0.003$); in Group II none of the patients had any complications.

Keywords: catheter ablation, venous thrombosis, anticoagulant therapy.

For citation: Loginova A.I., Kropacheva E.S., Maykov E.B., et al. Comparative efficacy and safety of enoxaparin followed by warfarin and rivaroxaban monotherapy in the treatment of venous thrombosis in patients after intracardiac catheter interventions. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (9): 32–37. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000282

МНО – международное нормализованное отношение
 НМГ – низкомолекулярный гепарин
 НОАК – новые пероральные антикоагулянты
 НФГ – нефракционированный гепарин
 РЧА – радиочастотная абляция

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
 ЭФИ – электрофизиологическое исследование

Высокая распространенность нарушений ритма сердца и совершенствование эндоваскулярных методов их диагностики и лечения приводят к увеличению числа проводимых внутрисердечных катетерных вмешательств – электрофизиологических исследований (ЭФИ), радиочастотных (РЧА) и криотермических катетерных абляций. Среди осложнений при этих вмешательствах наибольшую опасность для пациентов представляет тромбоз места пункции бедренных вен ввиду опасности развития жизнеугрожающих тромбоэмболических событий, связанной с его проксимальной локализацией: к наиболее эмбологенным относят тромбозы бедренных, подвздошных, а также нижней полой вен [1]. Необходимо отметить, что тромбоз места пункции бедренных вен в большинстве случаев протекает бессимптомно.

Согласно данным международных регистров, частота симптомных венозных тромбозов (ВТ) у пациентов после катетерных вмешательств составляет от 0,3 до 3%, однако на сегодняшний день эта проблема является малоизученной [2, 3]. Специальных исследований по определению тактики лечения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у пациентов после катетерных вмешательств не проводилось, данная группа пациентов не включалась в исследования и регистры ни с варфарином, ни с новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК).

Длительное время стандартная терапия ВТ предусматривала назначение парентеральных антикоагулянтов [низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в терапевтической дозе] с последующим переходом на пероральный прием антагонистов витамина К (АВК). Современные рекомендации по лечению ВТ, не связанного с катетерными вмешательствами, отдают предпочтение назначению НОАК, при этом в случае ривароксабана и апиксабана – без предварительного использования НМГ, в случае дабигатрана и эдоксабана – после короткого стартового курса парентеральных антикоагулянтов [4]. Тем не менее указанные группы препаратов не подвергались в этих исследованиях сравнению [3].

Целью настоящей работы является сравнение двух схем антикоагулянтной терапии (АКТ) в лечении ВТ у пациентов после внутрисердечных ЭФИ и/или катетерных абляций: эноксапарина с последующим назначением варфарина и монотерапии ривароксабаном.

Сведения об авторах:

Кропачева Екатерина Станиславовна – к.м.н., с.н.с. отд. клинических проблем атеротромбоза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Майков Евгений Борисович – д.м.н., с.н.с. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма сердца отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Балахонова Татьяна Валентиновна – д.м.н., проф., г.н.с. отд. ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Голыцын Сергей Павлович – д.м.н., проф., руководитель отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование [n (%)]

Показатель	Пациенты (n=408)
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	51 (40; 62)
Мужской пол	194 (47,5)
Процедура:	
• Внутрисердечное ЭФИ	50 (12,3)
• Радиочастотная катетерная абляция	283 (69)
• Баллонная криоабляция легочных вен	75 (18,7)
Нарушения ритма сердца, послужившие основанием для проведения катетерной абляции:	
• Наджелудочковая экстрасистолия	1 (0,2)
• Предсердная тахикардия	16 (4)
• Пароксизмальная атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия	165 (40,4)
• Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	71 (17,4)
• Типичное трепетание предсердий	35 (8,6)
• Фибрилляция предсердий	76 (18,6)
• Желудочковая экстрасистолия	4 (1)
• Желудочковая тахикардия	29 (7,1)
Артериальная гипертензия	206 (50,5)
Сахарный диабет	16 (3,9)
Хроническая ишемическая болезнь сердца	36 (8,8)
Хроническая сердечная недостаточность	13 (3,2)
Хроническая болезнь почек со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКД-ЕРІ) <60 мл/мин/1,73 м ²	2 (0,5)
Хроническая венозная недостаточность	17 (4,2)
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	22 (5,4)
Онкологическое заболевание в анамнезе	2 (0,5)

Материалы и методы

В исследовании наблюдали 408 пациентов с нарушениями ритма сердца, которые находились на стационарном лечении в ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр кардиологии» с 2016 по 2018 г. с целью проведения внутрисердечного ЭФИ и/или катетерных абляций. Среди пациентов, включенных в исследование, мужчин было 194 (47,5%), средний возраст составил 51±10 (от 18 до 85) лет. Дизайн исследования представлен на **схеме 1**. Клинические характеристики пациентов приведены в **табл. 1**.

Контактная информация:

Лозина Анастасия Игоревна – врач-кардиолог, аспирант отд. клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел.: +7(926)909-54-41; e-mail: dr.loginova.a@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2865-0799

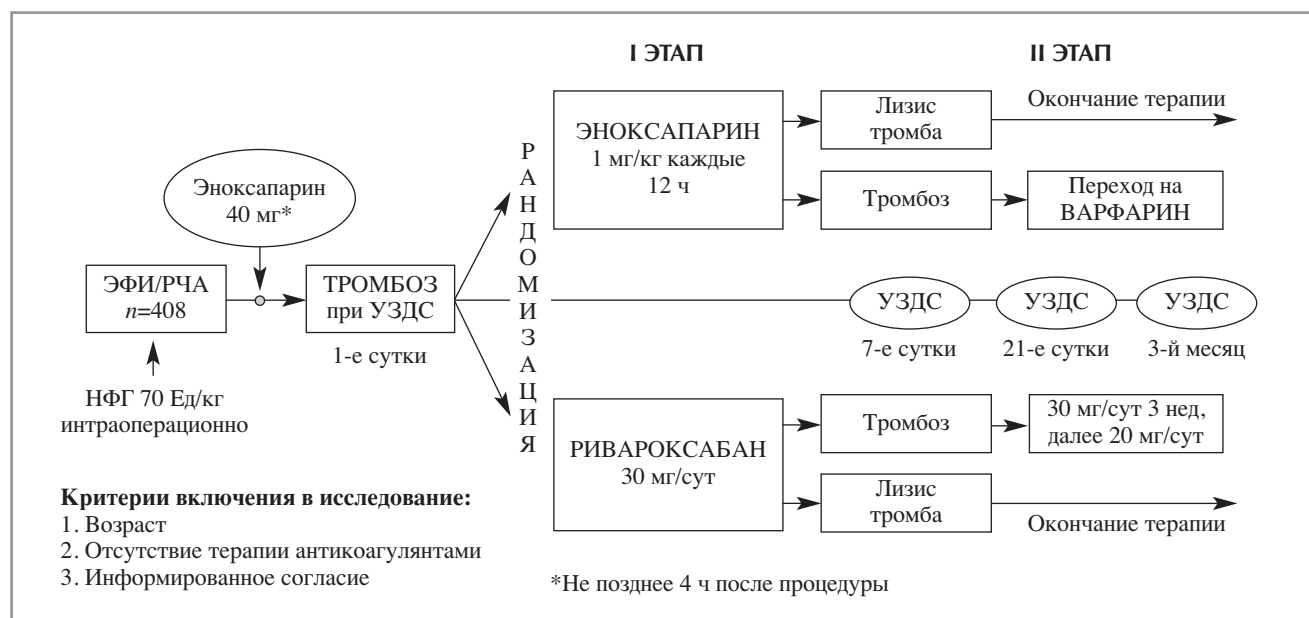


Схема 1. Дизайн исследования.

Во время ЭФИ и/или катетерных абляций с целью профилактики тромбоэмболических осложнений всем пациентам интраоперационно внутривенно вводился нефракционированный гепарин (НФГ) в дозе 70–100 ЕД/кг массы тела. Не позднее 4 ч после вмешательства с профилактической целью подкожно вводился эноксапарин в дозе 40 мг.

При выявлении пристеночного VT в месте пункции бедренной вены всех пациентов рандомизировали на две группы лечения: пациентам группы I после верификации VT начинали терапию эноксапарином в лечебной дозе 1 мг/кг каждые 12 ч, в группе II – ривароксабаном в дозе 15 мг 2 раза/сут. Первое контрольное ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов (УЗДС) проводилось в обеих группах на 7-й день после начала терапии, и в случае лизиса тромбов в этот срок АКТ прекращали. При сохранении VT пациенты, получавшие терапию эноксапарином, переводились на терапию варфарином с поддержанием целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО; от 2,0 до 3,0); пациенты, находившиеся на терапии ривароксабаном, продолжали прием препарата в той же дозе (15 мг 2 раза/сут) в течение 21 дня с последующим переходом на

дозу 20 мг/сут. В обеих группах АКТ продолжалась в течение 3 мес.

В случае лизиса VT в более ранние сроки (7-й день) пациентам также проводилось контрольное ультразвуковое исследование (УЗИ) места пункции на 21-й день и на 3-й месяц после начала лечения для исключения рецидивирования VT.

Конечными точками исследования являлись:

1. Время до полного разрешения VT;
2. Число больных с разрешенным тромбозом по окончании 3-месячного периода наблюдения;
3. Число больных, у которых отсутствовал рецидив тромбоза в случае ранней отмены АКТ (на 7-й день) и в конечные сроки наблюдения (3 мес);
4. Местные осложнения в области пункции бедренной вены на фоне проводимой АКТ: формирование межмышечных гематом в месте пункции бедренных вен, артериовенозных соустьев.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ «IBM SPSS Statistics 23», «MedCalc». Для оценки достоверности межгрупповых различий

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов в группах лечения [n (%)]

Фактор риска	Группа I (Эноксапарин)	Группа II (Ривароксабан)	p-value
Пол:			
• Мужчины	7 (43,7)	9 (34,6)	Нд
• Женщины	9 (56,3)	17 (65,4)	
Средний возраст, годы [Me (25%; 75%)]	52,4 (43,7; 63)	52,3 (42,7; 62)	Нд
Артериальная гипертония	8 (50)	13 (50)	Нд
Сахарный диабет	1 (6,25)	4 (15,4)	Нд
Хроническая ишемическая болезнь сердца	0	1 (3,8)	Нд
Хроническая сердечная недостаточность	0	1 (3,8)	Нд
Хроническая венозная недостаточность	2 (12,5)	2 (7,7)	Нд
Хроническая почечная недостаточность	0	0	Нд
Фибрилляция предсердий	4 (25)	9 (34,6)	Нд
Ожирение	1 (6,25)	0	Нд
Онкология	1 (6,25)	0	Нд

Примечание. Нд – не достоверно.

использованы точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Сравнение кривых выживаемости Каплана–Майера проводилось при помощи логрангового критерия Мантеля–Кокса. Использовались общепринятые критерии достоверности различий.

Результаты

При проведении УЗДС места пункции бедренной вены в первые сутки после катетерного вмешательства у 44 (10,7%) пациентов выявлен пристеночный ВТ. У всех пациентов тромбоз протекал бессимптомно.

Таблица 3. Осложнения на фоне антикоагулянтной терапии [n (%)]

Осложнения	Группа I, n=16	Группа II, n=26	p-value
Все местные осложнения	5 (31,25)	0	0,003
Гематомы, из них:			
• пульсирующие	3 (18,75)	0	0,022
• организованные	1 (6,25)	0	0,197
Артериовенозные соустья	1 (6,25)	0	0,197

Таблица 4. Эффективность терапии в обеих группах – сроки лизиса тромбов в контрольных точках наблюдения [n (%)]

Лизис тромба	Группа I, n=12	Группа II, n=26	p-value
7-й день	7 (58,3)	9 (34,6)	>0,05
21-й день	9 (75)	18 (69,2)	>0,05
3 мес	12 (100)	26 (100)	>0,05

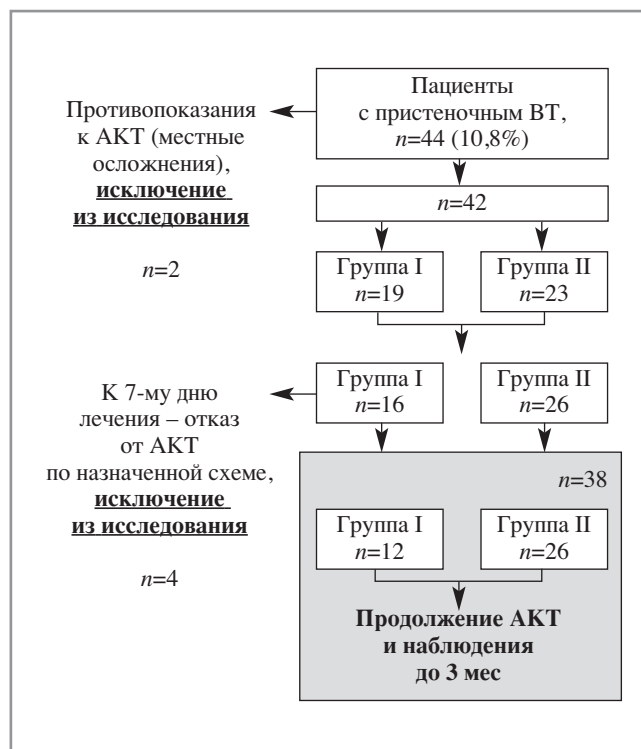


Схема 2. Распределение пациентов с пристеночным ВТ по группам лечения.

Среди 44 пациентов с пристеночным ВТ после катетерных вмешательств двое имели противопоказания к назначению АКТ в связи с развитием местных осложнений (мышечных гематом), поэтому из исследования они были исключены. Оставшиеся 42 пациента рандомизировали на две группы лечения (схема 2). Однако в ходе рандомизации 3 пациентов в группе I отказались от терапии эноксапарином в связи со сложностью самостоятельного выполнения инъекций в домашних условиях и отдали предпочтение терапии ривароксабаном. Эти пациенты проанализированы так же, как пациенты группы II: у них была начата АКТ ривароксабаном 30 мг/сут.

На 7-е сутки лечения у 4 пациентов из группы I в связи с сохранением пристеночного ВТ по данным УЗДС планировался переход с терапии эноксапарином на варфарин, однако от начала приема препарата пациенты отказались в связи со сложностью последующего лабораторного контроля лечения (МНО) и отдали предпочтение препаратам группы НОАК. Этих пациентов из исследования исключили.

Таким образом, статистический анализ проведен «по фактически полученному лечению»: в группе I наблюдалось 12 пациентов, в группе II – 26 (см. схему 2).

В обеих группах лечения пациенты были сопоставимы по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям (табл. 2).

Сравнение безопасности терапии эноксапарином и ривароксабаном у больных с тромбозом места пункции после катетерных вмешательств

При оценке безопасности выявлено, что осложнения в месте пункции бедренной вены у пациентов после катетерных вмешательств достоверно чаще встречались у пациентов, получавших терапию эноксапарином ($p=0,003$): у 5 человек в группе I произошло развитие местных осложнений, а именно гематом (организованными и пульсирующими, $n=4$, $p=0,08$) в области пункции бедренной вены ($n=4$), а также с выявлением при контрольном УЗДС артериовенозных соустьев ($n=1$). Напротив, на фоне терапии ривароксабаном ни у одного из пациентов осложнений не отмечено ($p<0,05$; табл. 3).

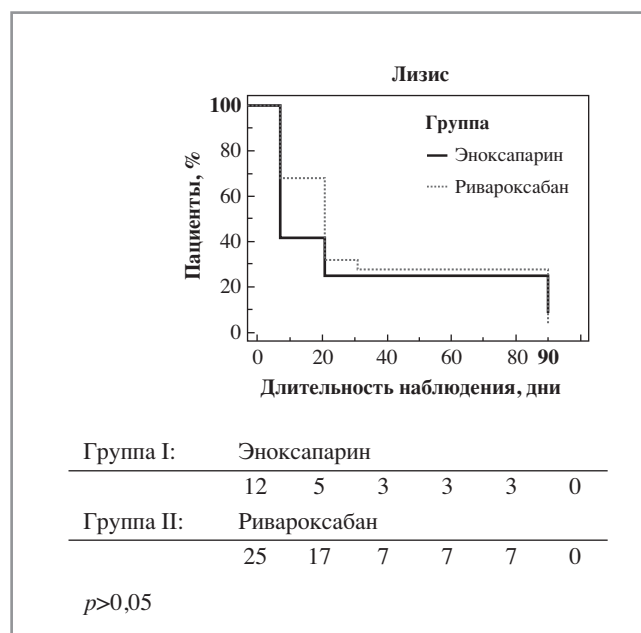
Эффективность антикоагулянтной терапии у больных с верифицированным тромбозом места пункции

На 7-е сутки после начала терапии в группе I у 7 (58,3%) пациентов отмечен полный лизис ВТ, а к 21-му дню лечения – у 9 (75%) пациентов. В группе II лизис ВТ отмечен в более поздние сроки: к 7-му дню лечения – у 9 (34,6%) пациентов, к 21-му дню – у 18 (69,2%) человек. У всех пациентов, имевших пристеночный ВТ после вмешательства, произошел лизис тромба к 3-му месяцу терапии ($n=38$; 100%). При этом практически у 3/4 пациентов лизис отмечался уже к 3-й неделе терапии, однако достоверных различий между группами не отмечено (табл. 4).

На рисунке представлены кривые Каплана–Майера, демонстрирующие сопоставимость эффективности терапии эноксапарином и ривароксабаном в отношении лизиса тромбоза.

Обсуждение

Потенциальная опасность развития тромбоза в месте пункции бедренной вены обуславливает необходимость его незамедлительного лечения [1]. Одной из особенностей этого осложнения также является, как правило, бессимптомное течение вплоть до развития тромбоэмболических осложнений.



Сравнение эффективности схем лечения.

На сегодняшний день проблема ВТ в месте пункции бедренных вен является малоизученной темой. По данным литературы, частота ВТ места пункции составляет от 0,3 до 3%. Однако эти данные противоречивы, так как диагноз ВТ по заключению авторов установлен только на основании клинической симптоматики, в то время как истинная частота ВТ остается неизвестной. В нашем исследовании частота пристеночного ВТ места пункции составила 10,7%. Этот относительно высокий уровень ВТ, вероятно, более близок к истинной частоте развития данного осложнения, так как УЗИ-контроль места пункции в нашем исследовании проводился у всех пациентов в ранние сроки после вмешательства. Несомненно, своевременная диагностика ВТ с использованием метода УЗДС позволяет диагностировать ВТ и незамедлительно начать АКТ, чтобы предотвратить опасные для жизни осложнения.

В соответствии с современными рекомендациями длительность АКТ при ВТ, который возник на фоне модифицируемого, а именно хирургического или терапевтического фактора, составляет 3 мес [4, 5]. Тромбозы, возникшие после катетерных вмешательств у наших пациентов, относятся к спровоцированным ВТ. При этом рекомендации, посвященные лечению ВТ, не предусматривают УЗДС-контроль во время минимального срока лечения антикоагулянтами, определенного как 3 мес.

Учитывая невозможность экстраполировать эти данные на больных, тромбоз у которых возник после вмешательства, протоколом нашего исследования предусмотрен УЗДС-контроль на 7-, 21-е сутки и через 3 мес терапии. Такой частый УЗИ-контроль обусловлен, прежде всего, необходимостью оценки сроков разрешения ВТ и контролем за безопасностью лечения. Результаты УЗДС места пункции бедренной вены на 7-й день после катетерного вмешательства были основанием либо для прекращения АКТ, либо для ее продолжения по указанному ранее алгоритму.

К концу первой недели лечения в группе I отмечен лизис ВТ у 7 (58,3%) пациентов, в группе II – у 9 (34,6%) пациентов. Дальнейшие точки наблюдения (21-й день и 3-й месяц) у этих пациентов были необходимы для исключения рецидивирования ВТ. Основанием для оценки целесообразности прекращения лечения пероральными антикоагулянтами

в случае раннего лизиса тромба являлась опасность геморрагических осложнений, которая нередко встречается на фоне терапии любыми антикоагулянтами [6–9]. Важно отметить, что при ранней отмене АКТ в последующие сроки наблюдения ни у одного из пациентов не отмечен рецидив ВТ, что, вероятнее всего, обусловлено преходящим характером фактора, а именно катетерным вмешательством, непосредственно послужившим причиной развития тромбоза.

В случае сохранения ВТ УЗДС-контроль на 21-й день терапии и к концу 3-го месяца необходим для дальнейшей оценки динамики лизиса ВТ на фоне продолжающегося лечения антикоагулянтами и исключения на этом фоне поздних местных осложнений.

Вопрос о сроках продолжения парентеральной антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий после катетерной абляции с целью профилактики ВТЭО изучен в исследовании Prudente и соавт. 2009 г. [3, 11]. На основании сопоставимой частоты ВТ после вмешательства авторы сделали вывод о том, что назначение эноксапарина на протяжении 3 сут после вмешательства так же эффективно (снижался риск развития ВТЭО), как и на протяжении 5 сут.

Результаты крупных исследований продемонстрировали сопоставимость эффективности терапии НОАК и эноксапарина у больных с ВТ [6–9, 12]. Именно результаты данных легли в основу современных рекомендаций об использовании НОАК для лечения ВТ. В нашем исследовании назначение эноксапарина и ривароксабана было сопоставимо в отношении возможности лизиса тромбоза после катетерных вмешательств.

Существует много исследований, в которых указаны преимущества терапии препаратами группы НОАК перед стандартной терапией эноксапарином с переходом на препараты группы АВК (в частности, варфарина), а именно достоверно большая безопасность, определенная как суммарная частота больших и клинически значимых небольших кровотечений [6–9, 12].

Риск проведения катетерных трансвенозных вмешательств непосредственно с вероятностью развития местных осложнений, таких как гематомы, особенно важен в свете антикоагулянтной терапии. В нашем исследовании частота развития гематом (в том числе пульсирующих) была достоверно выше в группе больных, получавших терапию эноксапарином, чем среди пациентов, получавших ривароксабан.

Связь между назначением антикоагулянтной терапии и последующего выявления артериовенозных соустьев при проведении УЗДС является спорным вопросом. Истинная частота формирования артериовенозных соустьев у пациентов после катетерных вмешательств неизвестна. При проведении УЗДС они видны лишь в том случае, когда функционируют, а именно когда по ним регистрируется поток крови («сброс») из артерии в вену. Большая частота встречаемости артериовенозных соустьев в группе I может быть случайной и объясняется незначительным числом проведенных процедур. Но этот факт также может быть связан с проявлением действия эноксапарина.

Результаты нашего исследования согласуются с данными исследования BRIDGE, которые указывают на то, что использование эноксапарина в рамках терапии «моста» сопровождалось достоверно более высоким процентом периоперационных кровотечений [13].

Заключение

Таким образом, эффективность ривароксабана и эноксапарина в отношении лизиса тромбоза места пункции была сопоставима. У всех пациентов с верифицированным ВТ

места пункции после катетерных вмешательств наблюдался лизис тромба в обеих группах к 3-му месяцу лечения. Среди 16 больных в обеих группах лечения, у которых АКТ отметили на 7-е сутки, рецидива ВТ не отмечено ни в одном случае. При сравнении безопасности двух групп лечения вы-

явлено, что терапия эноксапарином достоверно чаще сопровождалась развитием местных осложнений ($n=5$, $p=0,003$), в первую очередь развитием гематом ($n=4$, $p=0,08$).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4;вып. 2) [Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike venozykh tromboembolicheskikh oslozhneniy. *Flebologiya*. 2015;9(4;vypusk 2) (In Russ.)].
2. Руководство по кардиологии. Под ред. акад. Е.И. Чазова (т. 3, 663; 657-693). М.: Практика, 2014 [Rukovodstvo po kardiologii. Pod redaktsiyey akademika E.I. Chazova (tom 3, 663; 657-693). Moscow: Praktika, 2014 (In Russ.)].
3. Burstein V, Barbosa RS, Kalfon E, Joza J, Bernier M, Essebag V. Venous Thrombosis after Electrophysiology Procedures: A Systematic Review. *Chest*. 2017;152(3):574-86. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.040
4. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):691-736. doi: 10.1378/chest.11-2300.
5. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, G.-J. Geersing G-I and Kyrle PA. Categorisation of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thrombosis and Haemostasis*. 2016;14;1480-3. doi: 10.1111/jth.13336
6. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, Bonno van Bellen, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Raschke GE, Berkowitz SD, Wells PS. on behalf of the EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903
7. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011 Jul;9(7):841-4. doi: 10.1586/erc.11.62
8. Turpie AGG, Mantovani LG, Haas S, Kreuz R, Monje D, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, Ageno W. Analysis of patients with deep vein thrombosis switched from standard therapy to rivaroxaban in the non-interventional XALIA study. *Thromb Res*. 2017 Jul;155:23-7. doi: 10.1016/j.thromres.2017.04.001
9. Ageno W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol*. 2016 Jan;3(1):e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4
10. Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Антикоагулянтная терапия венозных тромбоэмболических осложнений: проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2015;3(119):7-17 [Vorobieva NM, Panchenko EP. Anticoagulant therapy of venous thromboembolic complications: problems and perspectives. *Russian Journal of Cardiology*. 2015;(3):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-3-7-17
11. Prudente LA, Moorman JR, Lake D, Xiao Yuping, Greebaum H, Mangrum JM, DiMarco JP, Ferguson JD. Femoral vascular complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009 Oct;26(1):59-64. doi: 10.1007/s10840-009-9402-y
12. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1113572
13. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, Garcia DA, Jacobson A, Jaffer AK, Kong DF, Schulman S, Turpie AGG, et al., for the BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;373:823-33. doi: 10.1056/NEJMoa1501035

Поступила 26.02.2019