

А.Ю.Рычков, Н.Ю.Хорькова, А.В.Белокурова, Е.И.Ярославская

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРИ ТРОМБОЗЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ФГБОУ ВО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России

Приводятся клинические наблюдения пациентов с лизисом тромбов в ушке левого предсердия на фоне антикоагулянтной терапии, обсуждается целесообразность проведения чреспищеводной эхокардиографии перед выполнением кардиоверсии или катетерной изоляции устьев легочных вен у больных с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, тромб, чреспищеводная эхокардиография, антикоагулянтная терапия, кардиоверсия, радиочастотная катетерная абляция.

The clinical observations are given of patients with lysis of the left atrial appendage thrombi at the background of anticoagulant therapy; indications to transesophageal echocardiography before cardioversion or catheter ostial pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation were discussed.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage, thrombus, transesophageal echocardiography, cardioversion, radiofrequency catheter ablation.

При проведении чреспищеводной (ЧП) эхокардиографии (ЭхоКГ) перед выполнением кардиоверсии или катетерной абляции фибрилляции предсердий (ФП) по обобщенным литературным данным тромбы в левом предсердии (ЛП) выявляются у 0,5-14% пациентов в зависимости от приема антикоагулянтов (АК) и риска по шкале CHA₂DS₂-VASc [1]. В этом случае рекомендуется эффективная антикоагулянтная терапии не менее трех недель, с последующим проведением ЧП ЭхоКГ [2, 3]. Назначение как варфарина, так и прямых оральных АК (ПОАК) способствует устранению тромбоза у многих пациентов [4]. Однако тромбы в ЛП могут быть выявлены и у больных, получающих оральные АК [5].

Для оценки возможности возникновения и растворения тромбов в ЛП на фоне терапии пероральными АК выполнен ретроспективный анализ, включивший данные 463 пациентов (284 мужчины и 179 женщин, средний возраст 58±9 лет), последовательно поступавших на госпитализацию в Тюменский кардиологический научный центр с диагнозом ФП за период 2014-2016 годов. Всем больным перед планируемым проведением абляции или электроимпульсной терапии с целью исключения тромбоза ЛП выполнялась ЧП ЭхоКГ. Тромбоз ушка ЛП выявлен у 28 (6,0%) пациентов, в том числе у 10 с риском по шкале CHA₂DS₂-VASc, составлявшим 0 или 1 балл. 9 пациентов с тромбами не принимали АК до госпитализации. Из 19 больных с тромбозом ЛП, получавших АК, 8 пациентов принимали варфарин (5,6% всех пациентов, получавших варфарин), 7 больных - дабигатран, 3 - ривароксабан и 1 - апиксабан (7,9%, 4,8% и 8,3% от всех пациентов, принимавших препарат, соответственно). Взаимосвязи между частотой выявления тромба в ушке ЛП и приемом АК не выявлено.

Пациентам, не получавшим АК на амбулаторном этапе, были назначены: варфарин - 2 пациентам, дабигатран - 3, ривароксабан - 2, апиксабан - 1. У 4 пациентов проведена контрольная ЧП ЭхоКГ, у 2 пациентов отмечался лизис тромба на фоне приема ривароксаба-

на. Среди 7 пациентов, у которых тромб сформировался на фоне приема дабигатрана, ЧП ЭхоКГ в динамике выполнена 5 пациентам, из них растворение тромба наблюдалось у 3 больных (1 - на фоне варфарина, 1 - на фоне ривароксабана, 1 - на фоне апиксабана). В группе пациентов с наличием тромбоза ЛП на фоне терапии ривароксабаном контрольная ЧП ЭхоКГ была проведена у 3 пациентов, у одного из них тромб лизировался на фоне приема дабигатрана. Контрольная ЧП ЭхоКГ у пациентов с тромбом ушка ЛП, принимавших варфарин, была проведена в 5 случаях: растворение тромба отмечалось у 4 пациентов на фоне терапии пероральными АК (3 - на дабигатране, 1 - на апиксабана). В этой группе один пациент отказался от приема прямых оральных АК и продолжил прием варфарина. Таким образом, контроль ЧП ЭхоКГ был проведен у 17 пациентов с тромбозом ЛП, из них исчезновение тромба отмечено у 2 из 4 пациентов после назначения АК, у 8 пациентов из 10 после замены препарата, и ни у одного из 3 больных, оставленных на прежней терапии. Приводим клинические наблюдения.

Клинический случай № 1. Пациентка А., 58 лет, поступила в клинику для проведения катетерной абляции ФП в связи с частыми, длительными (до 7 суток), гемодинамически значимыми приступами неритмичного сердцебиения. Анамнез заболевания: Артериальная гипертензия в течение многих лет. Ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения в рамках II функционального класса около 3-х лет. Более чем за год до поступления была проведена коронарография - выявлен субтотальный стеноз правой коронарной артерии, выполнена операция - транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика со стентированием. Около 3-х лет регистрируются пароксизмы ФП. В течение последнего года отмечает учащение приступов сердцебиения, антиаритмическая терапия - без эффекта. За 6 месяцев до поступления длительный срыв ритма, синусовый ритм восстановлен в стационаре электроимпульсной терапией, перед которой была проведена ЧП ЭхоКГ, тромбов в полостях сердца не выявлено.

Перед поступлением в клинику в течение 3-х месяцев принимала ривароксабан 20 мг в сутки. Риск по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 4 балла, по HASBLED 1 балл. В стационаре выполнена ЧП ЭхоКГ, в ушке ЛП выявлен неоднородной эхогенности тромб, частично пролабирующий в ЛП (рис. 1а).

Учитывая высокий риск тромбоэмболических осложнений, катетерная абляция ФП не проведена, пациентка выписана из стационара. При выписке рекомендован прием прямого ингибитора тромбина - дабигатрана в суточной дозе 300 мг. Через 3 месяца на фоне постоянного приема дабигатрана по результатам контрольной ЧП ЭхоКГ признаков тромбоза ушек предсердий не выявлено (рис. 1б). Учитывая сохраняющиеся частые приступы сердцебиений, неэффективность антиаритмической терапии, пациентке проведена операция - радиочастотная изоляция устьев легочных вен с положительным эффектом. В течение шести месяцев наблюдения после операции пациентка продолжала прием дабигатрана, рецидивов ФП, тромбоэмболических осложнений, кровотечений не отмечено.

Клинический случай № 2. Пациентка Т., 45 лет, поступила в стационар для проведения повторной катетерной абляции ФП. Анамнез заболевания: арте-

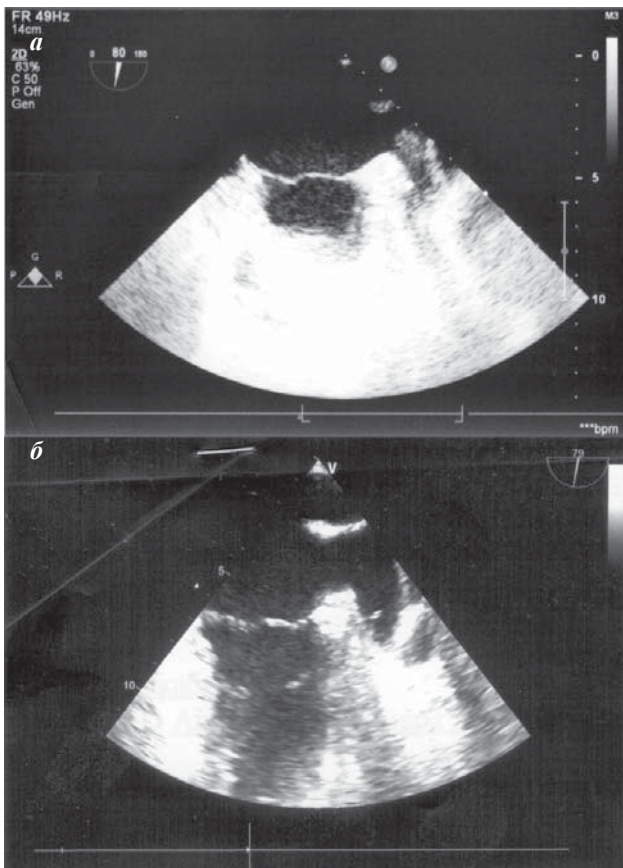


Рис. 1. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование пациентки А., среднепищеводная двухкамерная проекция: а - исследование на фоне приема ривароксабана (в ушке ЛП определяется неоднородной эхогенности тромб, частично пролабирующий в ЛП), б - повторное исследование на фоне приема дабигатрана (признаков тромбоза ушка ЛП не выявлено).

риальная гипертензия в течение 15 лет. Пароксизмы ФП в течение 6 лет. В связи с частыми приступами сердцебиений за 2 года до поступления была выполнена радиочастотная изоляция устьев легочных вен, перед операцией проведена ЧП ЭхоКГ - тромбов в ЛП не выявлено. Перед проведением оперативного вмешательства и в течение 3 месяцев после РЧА пациентка регулярно принимала дабигатран 300 мг в сутки. В дальнейшем антиаритмическая и антикоагулянтная терапия были отменены по месту жительства. В течение полугода до поступления пациентка отмечала возобновление приступов сердцебиения, увеличение их тяжести и продолжительности. Возобновила прием дабигатрана в дозе 300 мг в сутки, проводился подбор антиаритмической терапии. Риск по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 2 балла, по HASBLED 2 балла. При поступлении выполнена ЧП ЭхоКГ: в ушке ЛП определялся мягкий пристеночный тромб (рис. 2а).

Дабигатран был отменен, назначен прямой ингибитор Ха фактора свертывания крови - ривароксабан в суточной дозе 20 мг. На фоне приема ривароксабана в течение двух месяцев наблюдалось маточное кровотечение репродуктивного периода, для устранения которого выполнена вакуум аспирация полости матки, прием ривароксабана был продолжен. При повторном проведении ЧП ЭхоКГ через 3 месяца после назначения ривароксабана признаков тромбоза ЛП не выявлено (рис. 2б), пациентке проведена повторная операция - радиочастотная изоляция устьев легочных вен с положительным эффектом. В течение шести месяцев после операции рецидивов ФП, тромбоэмболических осложнений не наблюдалось, кровотечения не повторялись.

Представленные клинические наблюдения демонстрируют возможность формирования тромба в ушке ЛП на фоне регулярного в течение трех месяцев и более приема адекватных доз ривароксабана и дабигатрана. Для исключения тромбоэмболических осложнений процедуры перед проведением кардиоверсии или катетерной абляции ФП считается целесообразным выполнение ЧП ЭхоКГ [2, 3, 6], особенно больным, поступившим с устойчивой ФП или не получающим оральные АК [6]. Общим пациенткам, как и большинству больных в нашей клинике, ЧП ЭхоКГ проводилась перед планируемой катетерной абляцией ФП, риск тромбоэмболических осложнений составлял 4 и 2 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc и несмотря на пароксизмальное течение ФП и прием оральных АК в ушке ЛП были выявлены тромбы.

При дополнительном анализе исследования RE-LY у пациентов, которым перед планируемой кардиоверсией проводилась ЧП ЭхоКГ, тромбы были выявлены во всех группах: 1,8% исследований в группе дабигатрана 110 мг, 1,2% в группе дабигатрана 150 мг и 1,1% в группе варфарина [7]. В исследовании ARISTOTLE тромбов не выявили ни у пациентов получавших апиксабан, ни у пациентов получавших варфарин, но ЧП ЭхоКГ была проведена только 171 пациенту [8]. Данных о результатах ЧП ЭхоКГ в исследовании ROCKET AF в доступной литературе нами не найдено. В клинической практике тромбы выявляются на фоне

приема как варфарина, так и всех ПОАК с одинаковой частотой [5, 9]. В исследованиях, проводимых на группах пациентов, направленных на катетерную абляцию ФП, в ряде работ отмечена настолько низкая частота выявления тромбов, что даже ставится под сомнение необходимость проведения ЧП ЭхоКГ при адекватном приеме оральных АК и риске по шкале CHA₂DS₂-VASc 0-1 балл [10, 11]. По опыту нашей клиники, и у таких больных тромбоз все-таки встречается, причем наблюдается нередко. Из 28 пациентов с выявленным тромбом риск по шкале CHA₂DS₂-VASc составлял 0-1 балл у 10 больных, и только один из них не получал оральные АК до поступления.

При выявлении тромба в ушке ЛП обычно назначается эноксапарин с возможным переходом на варфарин и проводится контроль ЧП ЭхоКГ не ранее, чем через 3 недели эффективной антикоагулянтной терапии [2, 3]. По данным ряда небольших наблюдательных исследований частота растворения тромбов в ушке ЛП после 4 недель терапии варфарином составляет от 50 до 90% [12]. По мере внедрения в широкую клиническую практику ПОАК стали появляться сообщения о возможности растворения тромба в ушке ЛП при применении этого класса препаратов у пациентов с неклапанной ФП, подтвержденные динамикой ЧП ЭхоКГ [4]. Оральные АК способствуют устранению тромба в первую очередь за счет подавления тромбообразования, что нарушает соотношение свертывающей и фибринолитической систем организма. Более того, возможна и активация тромболизиса собственным тканевым активатором плазминогена за счет подавления ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином, что было показано в экспериментальном исследовании, выполненном с дабигатраном [13].

В 2016 г. опубликованы результаты первого проспективного исследования X-TRA, в котором оценивалась эффективность применения ПОАК ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП при наличии тромбов в ЛП, выявленных с помощью ЧП ЭхоКГ [12]. Большинство пациентов (76,7%) до включения в исследование не получали антикоагулянты, у остальных антикоагулянтная терапия расценивалась как неоптимальная. Через 6 недель терапии ривароксабаном полный лизис тромбов отмечен у 41,5% пациентов, полный лизис или уменьшение тромбов в размерах - у 60,4% пациентов. Частота растворения тромбов на фоне терапии ривароксабаном в исследовании X-TRA согласуется с данными полученными в проспективных исследованиях с антагонистами витамина К. Частота лизиса/уменьшения в размере тромбов на фоне лечения ривароксабаном в исследовании X-TRA сопоставима и с результатами ретроспективного регистра CLOT-AF, в котором частота разрешения тромбоза составила 62,5% (95% ДИ: 0,52-0,72) спустя 3-12 недель терапии антагонистами витамина К [14]. Для оценки возможности растворения тромбов ЛП на фоне приема дабигатрана в сравнении с антагонистами витамина К в настоящее время проводится многоцентровое проспективное рандомизированное исследование RE-LATED AF [1]. Исчезновение или уменьшение размеров тромба запланировано оценивать через 3 и 6 недель приема орального

АК. Влияние апиксабана на тромбы ЛП изучается в рамках фрагмента многоцентрового проспективного рандомизированного исследования EMANATE [15].

В наших наблюдениях представлены клинические примеры, демонстрирующие возможное растворение тромба в ЛП при переходе с одного НОАК на другой (дабигатран или ривароксабан) у отдельных пациентов с неклапанной ФП. Наличие тромбов, сформировавшихся на фоне адекватной терапии оральными АК, было принято как критерий исключения в исследованиях X-TRA [12] и RE-LATED AF [1], а в исследовании EMANATE запланировано включение пациентов не получающих АК [15]. О возможности после назначения ПОАК растворения тромбов, сформировавшихся на фоне адекватной антитромботической терапии, сообщается только в единичных клинических наблюдениях [16, 17, 18, 19]. Мы считаем вполне обоснованной точку зрения, что при выявлении тромба ЛП на фоне терапии оральными АК стоит обдумать попытку смены препарата [2, 3]. Исследование тромбообразования показало, что различие во влиянии на процессы формирования и лизиса тромба есть не только между антагонистами витамина К и ПОАК, но и между отдельными препаратами этого класса [20]. Необходимо дальнейшее изучение механизмов антитромботичес-

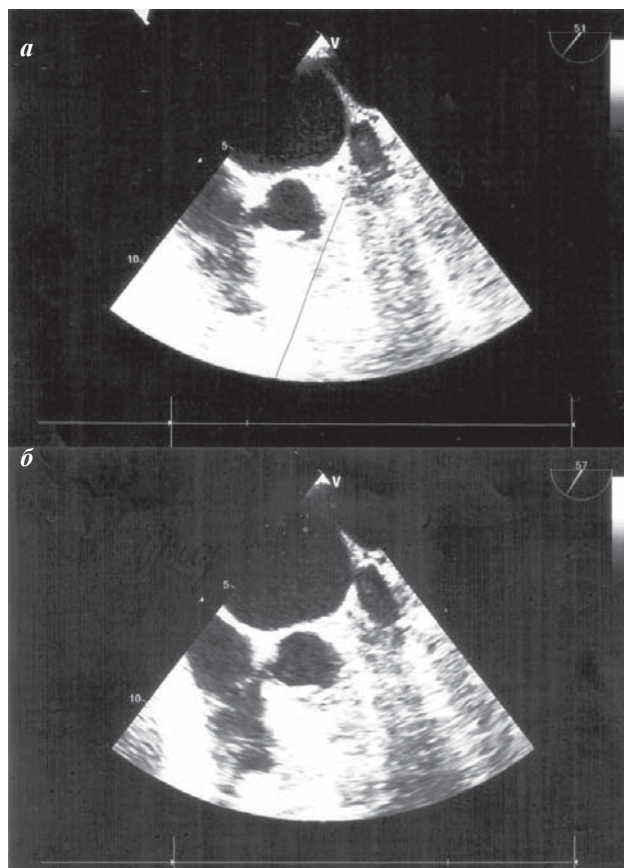


Рис. 2. Чреспищеводное эхокардиографическое исследование пациентки Т., среднепищеводная промежуточная проекция: а - исследование при первичном поступлении (в ушке ЛП определяется мягкий пристеночный тромб), б - исследование при повторном поступлении после приема ривароксабана (признаков тромбоза ушка ЛП не выявлено).

кой терапии у отдельных пациентов, направленное на возможность индивидуального выбора лечения, учитывая особенности конкретного больного.

Таким образом, представленные клинические наблюдения демонстрируют возможность формирования тромба в ЛП при адекватной терапии ПОАК, а также

различную эффективность дабигатрана и ривароксабана у отдельных пациентов. При обнаружении тромба в ЛП на фоне одного препарата целесообразна замена его на другой с возможным последующим растворением тромба и выполнением катетерной абляции или кардиоверсии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferner M, Wachtlin D, Konrad T et al. Rationale and design of the RE-LATED AF-AFNET 7 trial: REsolution of Left atrial-Appendage Thrombus--Effects of Dabigatran in patients with Atrial Fibrillation // *Clin Res Cardiol*. 2016 Jan;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *European Heart Journal*. 2016. 37, 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx039
3. Ревишвили А.Ш., Бойцов С.А., Давтян К.В. и др. Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств. М. - 2017, 704 с.
4. Marsico F., Cecere M., Parente A. et al. Effects of novel oral anticoagulants on left atrial and left atrial appendage thrombi: an appraisal // *J Thromb Thrombolysis*. 2017; 43(2):139-148. doi: 10.1007/s11239-016-1421-9.
5. Reers S., Agdirlioglu T., Kellner M. et al. Incidence of left atrial abnormalities under treatment with dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists // *Eur J Med Res*. 2016; 21;21(1):41.
6. Calkins H., Hindricks G., Cappato R., et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary // *J Arrhythm*. 2017; 33(5): 369-409. doi: 10.1016/j.joa.2017.08.001.
7. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion // *Circulation*. 2011; 18; 123(2): 131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
8. Flaker G., Lopes R.D., Al-Khatib S.M. et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) // *J Am Coll Cardiol*. 2014; 25; 63(11): 1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
9. Kawabata M., Goya M., Sasaki T. et al. Left Atrial Appendage Thrombi Formation in Japanese Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation Therapy - Warfarin vs. Direct Oral Anticoagulants // *Circ J*. 2017 25; 81(5): 645-651. doi: 10.1253/circj.CJ-16-1089.
10. Anselmino M., Garberoglio L., Gili S. et al. Left atrial appendage thrombi relate to easily accessible clinical parameters in patients undergoing atrial fibrillation transcatheter ablation: A multicenter study // *Int J Cardiol*. 2017 15; 241: 218-222. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.04.014.
11. Gunawardene M.A., Dickow J., Schaeffer B.N. et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography // *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017; 28(10): 1127-1136. doi: 10.1111/jce.13279.
12. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Rationale and design of a study exploring the efficacy of once-daily oral rivaroxaban (X-TRA) on the outcome of left atrial/left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) // *Am Heart J*. 2015; 169(4): 464-71.e2. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.020.
13. Ammollo C.T., Semeraro F., Incampo F. et al. Dabigatran enhances clot susceptibility to fibrinolysis by mechanisms dependent on and independent of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor // *J Thromb Haemost*. 2010; 8(4): 790-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03739.x.
14. Lip G.Y., Hammerstingl C., Marin F. et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: Results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF) // *Am Heart J*. 2016; 178: 126-34. doi: 10.1016/j.ahj.2016.05.007.
15. Ezekowitz M.D., Pollack C.V., Sanders P. et al. Apixaban compared with parenteral heparin and/or vitamin K antagonist in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing cardioversion: Rationale and design of the EMANATE trial // *Am Heart J*. 2016; 179: 59-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.008.
16. Kawano H., Kohno Y., Izumida S. et al. Rivaroxaban therapy resulting in the resolution of right atrial thrombosis resistant to ordinary control with warfarin in a patient with atrial fibrillation // *Intern Med*. 2015; 54(6): 601-4. doi: 10.2169/internalmedicine.54.3003.
17. Miwa Y., Minamishima T., Sato T. et al. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban // *J Arrhythm*. 2016; 32(3): 233-5. doi: 10.1016/j.joa.2016.01.009.
18. Szegedi N., Gellér L., Tahin T. et al. Successful direct thrombin inhibitor treatment of a left atrial appendage thrombus developed under rivaroxaban therapy // *Orv Hetil*. 2016 24; 157(4): 154-6. doi: 10.1556/650.2016.30350.
19. Koyama T., Otsuka Y., Kawahara M. et al. A left atrial appendage thrombus that developed during prophylactic low-dose dabigatran treatment resolved after switching to apixaban // *Clin Case Rep*. 2017 31; 5(5): 711-713. doi: 10.1002/ccr3.933.
20. Lau Y.C., Xiong Q., Shantsila E. et al. Effects of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants on fibrin clot and whole blood clot formation, integrity and thrombolysis in patients with atrial fibrillation // *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 42(4): 535-44. doi: 10.1007/s11239-016-1399-3.