

**ФГБОУ ВО Донецкий государственный медицинский университет имени  
М.Горького**

**Минздрава России**

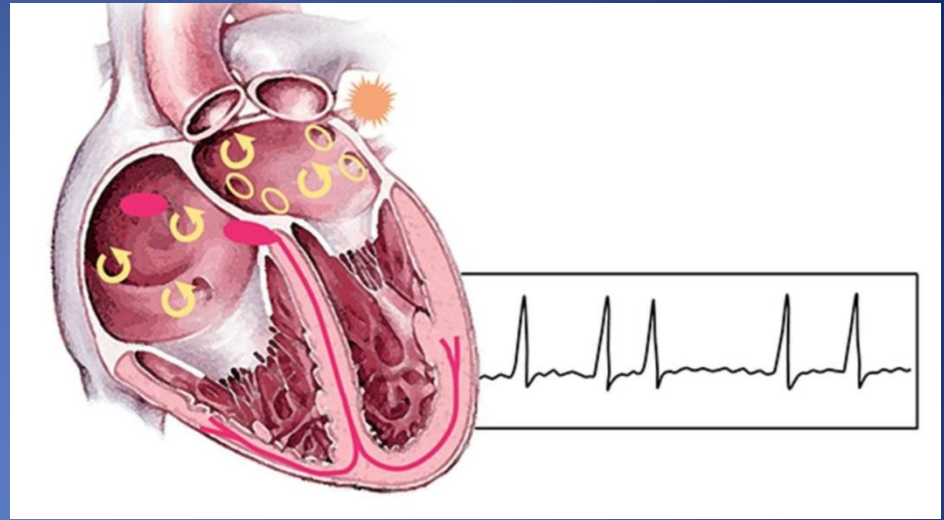
**Кафедра внутренних болезней № 3**

**Зав. кафедрой: проф., д.мед.н. Ватутин Н.Т.**

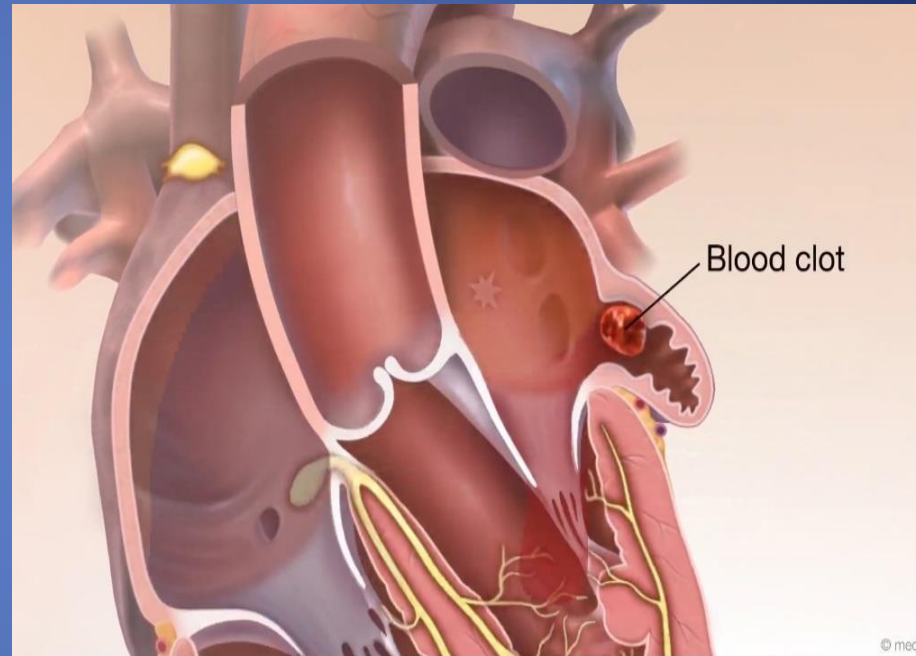
**Лечение стойкого тромба в ушке левого  
предсердия у пациентов с фибрилляцией  
предсердий. Данные литературы и  
собственного наблюдения.**

**Докладчик:** асс. кафедры внутренних  
болезней № 3 Леднёва А.В.

- Неклапанная ФП — наиболее распространённая устойчивая сердечная аритмия, связанная с высоким риском инсульта, системной эмболии (СЭ), сердечной недостаточности (СН) и смерти от всех причин.



- У пациентов с фибрилляцией предсердий наличие тромба в левом предсердии/отростке левого предсердия (ЛП/ОЛП) связано с повышенным риском тромбоэмболических осложнений.





- Поэтому при фибрилляции предсердий с тромбом в ЛП/УЛП для снижения риска инсульта или других системных эмболических осложнений обязательна антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К или новыми пероральными антикоагулянтами (НОАК).



# Распространенность тромбоза ЛП

- Тромбы в левом предсердии/ушке левого предсердия (ЛП/УЛП) обнаруживаются у 13–19% пациентов с ФП без антикоагуляции. В исследовании EMANATE у пациентов с ФП, не принимавших антикоагулянты, тромбоз наблюдался в 7,1% случаев, а при приёме варфарина — в 3,5–17,8%.



Kitkungvan D, Nabi F, Ghosn MG, et al. Detection of LA and LAA thrombus by CMR in patients referred for pulmonary vein isolation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9:809–18.

Cohoon KP, McBane RD, Ammash N, et al. Relationship between body mass index and left atrial appendage thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:613–8.

- Недавнее ретроспективное когортное исследование показало, что, несмотря на антикоагуляцию в течение рекомендованных 3 недель до кардиоверсии, у значительной части пациентов (40%) был обнаружен тромб в левом предсердии/ушке левого предсердия (УЛП), особенно у тех, кто принимал варфарин, у которых частота этого явления была намного выше, чем у тех, кто принимал НОАК.

- Последствия для долгосрочного риска инсульта и тромбоэмболии из-за стойкого тромба УЛП на фоне длительной антикоагуляции изучены плохо.
- Такой рефрактерный тромб ЛП со временем может стать организованным и представлять меньший риск эмболии, чем недавно образовавшийся.

- Данная теория подтверждается данными, что у пациентов, находящихся на постоянной антикоагуляции, частота выявления ЛАТ достигает 3,6%, и частота тромбоэмболических осложнений после кардиоверсии намного ниже.

Frenkel D, D'Amato SA, Al-Kazaz M, et al. Prevalence of left atrial thrombus detection by transesophageal echocardiography a comparison of continuous non-vitamin K antagonist oral anticoagulant versus warfarin therapy in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:295–303.

Wu M, Gabriels J, Khan M, et al. Left atrial thrombus and dense spontaneous echocardiographic contrast in patients on continuous, direct oral anticoagulant therapy undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban. *Heart Rhythm* 2018;15:496–502.



# Факторы риска тромбоза ушка левого предсердия

<b>Факторы связанные с пациентом</b>	<b>Факторы связанные с антикоагулянтами</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Возраст</li><li>• Ожирение</li><li>• Персистирующая/ постоянная форма ФП</li><li>• CHADS2-VASc &gt;3баллов</li><li>• ХСННФВ</li><li>• Хроническая почечная недостаточность</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Неподходящие или сниженные дозы варфарина или НОАК</li><li>• Низкая приверженность пациентов к НОАК</li><li>• Лекарственные взаимодействия</li></ul>
<b>Структурные характеристики сердца</b>	<b>Биохимические характеристики</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Снижение ФВЛЖ</li><li>• Ремоделирование ЛП( дилатация, фиброз)</li><li>• Морфология ЛП не соответствующая типу « куриного крыла»</li><li>• Уменьшение скорости кровотока в области ушка ЛП</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Высокий уровень D- димера</li><li>• Повышение уровня циркулирующего гомоцистерна</li></ul>

- УЛП является не только дополнительным резервуаром для поступающей в левое предсердие крови, но и местом образования целого ряда биологически активных веществ.
- Нарушение оттока крови из УЛП, связанное с повышением давления наполнения левого желудочка, служит стимулом к секреции натрийуретического пептида (НУП), до 30 % которого продуцируется клетками УЛП

Yao Y, sheng SM, et al. Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non-valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2-Vasc score. *Europace* 2017;20:1093–8.

Karwowski J, Rekosz J, Mączyńska-Mazuruk R, et al. Left atrial appendage thrombus in patients with atrial fibrillation who underwent oral anticoagulation. *Cardiol J* 2022; online ahead of press.

# Дополнительные предикторы тромбоза УЛП

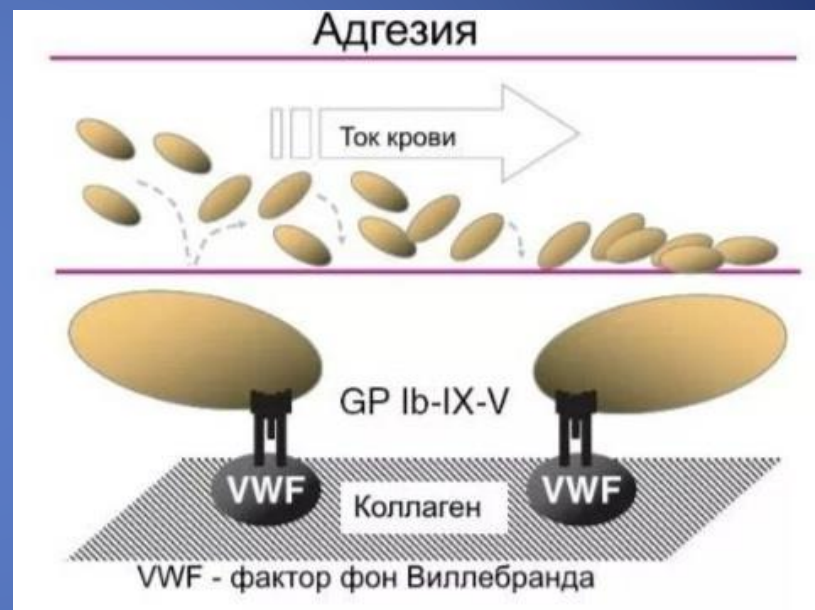
- Кроме того, клетки ушка левого предсердия продуцируют ряд биологически активных веществ, служащих маркерами эндотелиальной дисфункции — гомоцистеин, асимметричный Д-метил-аргинин (АДМА), мочевую кислоту, а также фактор Виллебранда, играющий важную роль в процессах свертывания крови.

Kapłon-Cieślicka A, Budnik M, Gawalko M, et al. Atrial fibrillation type and renal dysfunction as essential predictors of left atrial thrombus. *Heart* 2019;105:1310–5.

Whiteside HL, Nagabandi A, Brown K, et al. Prevalence and clinical characteristics associated with left atrial thrombus detection: apixaban. *World J Cardiol* 2019;11:84–93.

# Дополнительные предикторы тромбоза УЛП

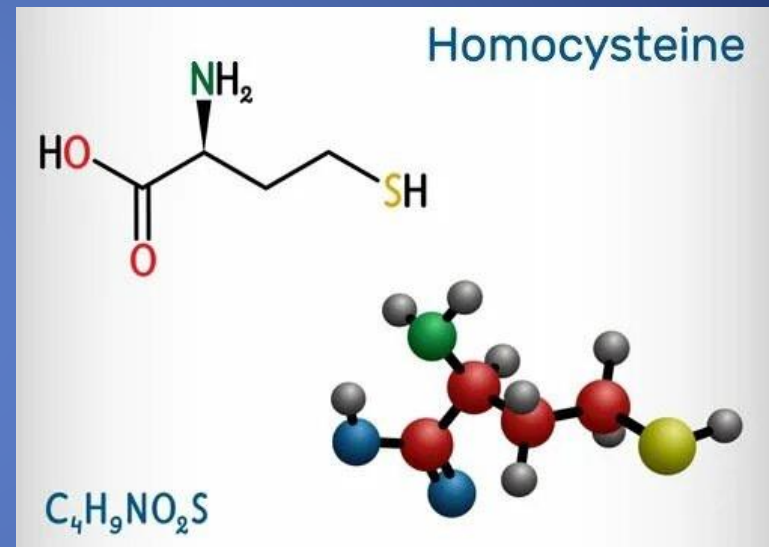
- В исследовании Kumagai и др. было показано, что тромбоз УЛП ассоциируется с повышением содержания в его эндокарде фактора Виллебранда.





# Дополнительные предикторы тромбоза УЛП

- По данным Yao и др. у пациентов с ФП наличие тромба в УЛП ассоциируется с повышением в крови уровня гомоцистеина играющего важную роль в развитии венозных тромбозов.



# Дополнительные предикторы тромбоза УЛП

- Недавно у пациентов с ХСН были оценены новые эхокардиографические параметры, такие как пиковая продольная деформация левого предсердия (PALS) при наличии тромба в УЛП.



# Дополнительные предикторы тромбоза УЛП

- В исследовании, в котором приняли участие пациенты с ХСН с сильно сниженной систолической функцией (ФВЛЖ <25%) и синусовым ритмом, было обнаружено, что тромб в УЛП присутствовал почти у трети пациентов (31,7%), в то время как общий показатель PALS был надёжным предиктором наличия тромба в УЛП(ОШ 30,4; 95% ДИ [7,2–128]) при значении PALS <8%.
- Это исследование также показало, что склонность к образованию тромбов в ЛП значительно усиливается у пациентов с СН с сильно сниженной систолической функцией даже при отсутствии ФП.

# Стратегии лечения тромбоза УЛП/ЛП

- Стратегия лечения пациентов с подтверждённым тромбом в ЛП, несмотря на терапевтическую пероральную антикоагулянтную терапию, неясна и в большинстве основана на экспертных заключениях или отчётах о небольших сериях случаев.



# Стратегии лечения тромбоза УЛП/ЛП

- Недавний опрос Европейской ассоциации по изучению нарушений сердечного ритма (EHRA), проведённый в 54 больничных центрах, показал, что в случаях сохраняющегося тромба, большинство центров заменили бы варфарин у подходящих пациентов на НОАК (42,5% случаев); некоторые пересмотрели бы качество и соблюдение режима приёма варфарина в 23,4% случаев.



# Стратегии лечения тромбоза УЛП/ЛП

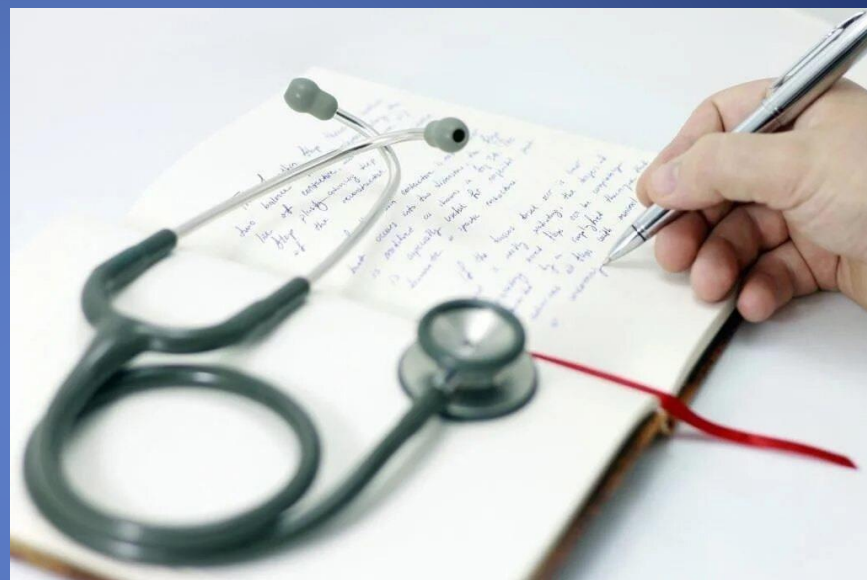
- Напротив, 17% центров продолжили бы использовать варфарин и стремились бы к более высоким значениям МНО (2,5–3,5). Аналогичным образом, около 6,4% центров перешли бы с варфарина на низкомолекулярный гепарин (НМГ).



# Стратегии лечения тромбоза УЛП/ЛП

- Kołakowski K. и др. сообщили о пациентах с хронической антикоагуляцией, у которых была диагностирована фибрилляция предсердий или трепетание предсердий, и у которых по-прежнему был обнаружен тромб в УЛП с помощью ЧП-ЭХО-КГ. Они показали, что почти у 52% пациентов тромб в УЛП рассосался независимо от количества применённых циклов лечения. Напротив, любое изменение в лечении (переход на другой ОАК) было связано с повышением шансов на успех.

- Приводим данные собственного наблюдения





# Клинический случай

- Пациентка Т., 56 лет, обратилась к нам в клинику 28.06.23 с жалобами на нестабильность цифр АД, учащенное сердцебиение шаткость при ходьбе.



# Анамнез заболевания

- В апреле 2023 г находилась на стационарном лечении в отделении неврологии с Ds:  
хроническая атеросклеротическая, гипертоническая, диабетическая артериопатии с формированием ишемического очага в бассейне ПСМА неизвестной давности( подострая стадия по данным МРТ ГМ от 15.04.23) с выраженным вестибулоатактическим синдромом, стадия декомпенсации.

# Анамнез заболевания

- При обследовании на ЭКГ от 19.04.23- фибрилляция предсердий с ЧЖС 120/мин, данных за острое нарушение коронарного кровообращения(ОНКК) не выявлено.
- Была консультирована кардиологом, учитывая пароксизм фибрилляции предсердий неизвестной давности к терапии был добавлен ривароксабан 20 мг /сут, с целью контроля частоты ФП бисопролол 5 мг/сут; кроме этого эналаприл 20 мг/сут, моксонидин 0,4 мг/сут.

# Анамнез заболевания

- Для решения вопроса о возможности проведения электрокардиоверсии 26.04.23 выполнено ЧП-ЭХО-КГ: в проекции ушка ЛП определялось гипоэхогенное образование размерами 1,0x0,4 см- тромб .





# Анамнез заболевания

- Больной была увеличена доза ривароксабана до 15 мг 2 р/сут.
- Однако 03.05.24 у пациентки произошло спонтанное восстановление ритма.
- При повторном осмотре кардиолога 03.05.24 с целью удержания синусового ритма к терапии был добавлен амиодарон 200 мг /сут. 07.05.23 была выписана для амбулаторного наблюдения у кардиолога.

# Анамнез заболевания

- Через 1,5 месяца на контрольном ЧП ЭХО-КГ также визуализировался тромб в УЛП размерами 1,1х 0,5 см.

# Анамнез жизни

- В течение более 10 лет страдает ГБ с максимальными подъемами цифр АД до 190/100 мм рт.ст., получает постоянную антигипертензивную терапию с умеренным положительным эффектом.
- Также страдает СД 2 типа, средней степени тяжести, принимает сахароснижающую терапию в виде галвуса, метформина и дапаглифлозина.
- В 2019 г. и марте 2023 г перенесла двухстороннюю полисегментарную COVID- ассоциированную пневмонию, КТ-2.

# Данные объективного осмотра

- Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Рост 165 см, вес 92 кг( ИМТ 33,79 кг/м<sup>2</sup>). Перкуторно над легкими ясный легочной звук. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД-18/мин, SpO<sub>2</sub>-96%. Границы относительной тупости смещены на 1 см кнаружи от среднеключичной линии в 5 межреберье . Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС 76/мин, АД 135/75 мм. рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Периферических отеков нет.



# Данные обследования

- На ЭКГ 28.06.24: синусовый, регулярный ритм, ЭОС отклонена влево. Данных за ОНKK нет.

# Диагноз клинический

- Основной: ИБС: Ишемическая кардиомиопатия. . Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма , пароксизм неизвестной давности, спонтанное восстановление синусового ритма от 03.05.23. CHADS2-VaSc- 5б, HAS-BLED-3 б. ГБ III ст, 3 ст, риск 4.
- Осложнение: Тромбоз ушка левого предсердия.
- Сопутствующий: СД, тип 2, средней степени тяжести, стадия субкомпенсации.

# Тактика лечения

- Ввиду неэффективности ривароксабана, пациентке был осуществлен переход на варфарин-никомед в дозе 5 мг/сут под контролем МНО в диапазоне 2-3 , повторная ЧП-ЭХО-КГ через 2 месяца.



# Тактика лечения

- Далее пациентка строго соблюдала режим приема варфарина а также режим питания с исключением продуктов содержащих Витамин К, однако в связи с вынужденным переходом с Варфарина-Никомед на Варфарин-Штада\* наблюдались эпизоды колебания МНО ниже целевого уровня . (МНО<2)



\* ввиду прекращения выпуска Варфарина Никомед.



# Контроль ЧП-ЭХО КГ

- На контрольном ЧП-ЭХО-КГ от 04.09.23- в УЛП определялся тромб размерами 1,2 см.
- Пациентке была увеличена доза варфарина для достижения целевого диапазона 2,5-3,5, который она также принимала под строгим контролем МНО.
- Повторная явка на ЧП-Эхо-КГ от 13.11.23- гипозхогенное образование в УЛП размерами 1,3 см.

# Альтернативная тактика лечения

- В связи с вышеизложенным, больной был предложен альтернативный вариант в виде назначения дабигатрана( Прадакса)\* в дозе 150 мг 2 р/сут еще на 8 недель.



\* мост-терапия с варфарина на дабигатран.

# Контроль ЧП-ЭХО КГ

- При контрольном ЧП ЭХО-КГ от 19.02.24: дополнительные образования в ушке ЛП не визуализируются.

- В связи с отсутствием технической возможности пациентке не проводилось генетическое исследование на наличие мутаций в гене метилентетрагид-рофолатредуктазы, которая теоритически может повлиять на эффективность прямых ингибиторов фактора Ха( ривароксабана, апиксабана,эдоксабана)





# Выводы

- Данный клинический случай продемонстрировал эффективность прямого ингибитора тромбина-дабигатрана у пациентки со резистентным тромбом ушка левого предсердия.

# Данные литературы

- Ранее Harada M. и др. показали, что приём 300 мг дабигатрана (по 150 мг два раза в день) у пациентов с тромбозом УЛП и ФП на фоне непрерывной терапии НОАК был эффективен для растворения тромбов. Однако это открытие было сделано на небольшой выборке, а соблюдение режима приёма НОАК ранее не оценивалось.

- Дабигатран — единственный НОАК, который является прямым ингибитором тромбина и пролекарством. В отличие от них, другие (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) действуют как антагонисты Ха фактора .





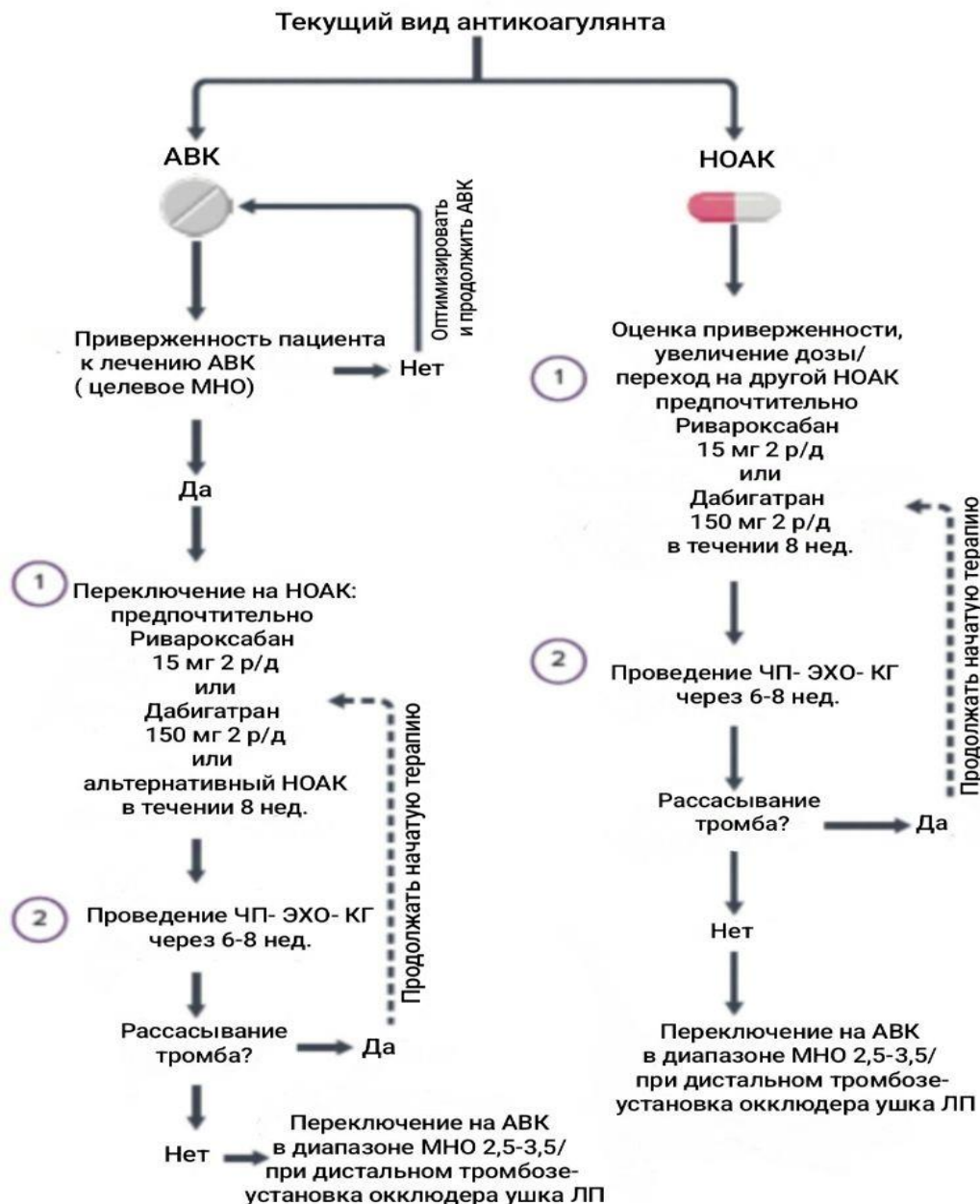
# Актуальная стратегия терапии резистентного тромбоза УЛП

- Формальный подход и стратегия лечения изложены в практическом руководстве EHRA 2021 по применению НОАК у пациентов с ФП.



EHRA

# Актуальная стратегия терапии резистентного тромбоза УЛП





# Окклюзия ушка ЛП

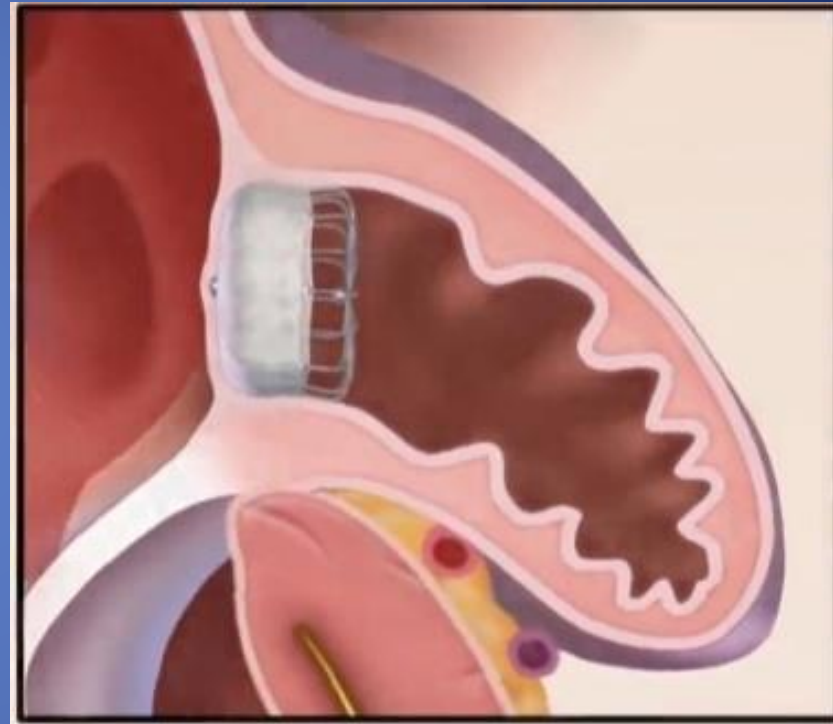
- Недавнее исследование, в котором приняли участие 35% пациентов с устойчивым и дистально расположенным тромбом в ЛП, показало, что у этих пациентов возможна окклюзия УЛП (ОУЛП). Устройство WATCHMAN (Boston Scientific) требует, чтобы проводник продвигался в ЛКА до тех пор, пока его маркер не совпадет с устьем ЛКА, что может увеличить риск дистального контакта и эмболии.
- В этой подгруппе пациентов устройства в виде лепестков и дисков могут быть лучшим вариантом для закрытия ЛКА.
- 

Sharma SP, Cheng J, Turagam MK, et al. Feasibility of left atrial appendage occlusion in left atrial appendage thrombus a systematic review. JACC Clin Electrophysiol 2020;6:414–24.

Jalal Z, Iriart X, Dinet ML, et al. Extending percutaneous left atrial appendage closure indications using the AMPLATZERTM cardiac plug device in patients with persistent left atrial appendage thrombus: the thrombus trapping technique. Arch Cardiovasc Dis 2016;109:659–66.

# Окклюзия ушка ЛП

**WATCHMAN™**  
ONE PROCEDURE.  
LASTING RESULTS.



# Заключение

- В целом, в случае наличия тромба в УЛП, несмотря на хроническое антикоагулянтное лечение, большинство центров будут практиковать переход на другой антикоагулянтный препарат с другим механизмом действия.

# Заключение

- Как сообщалось ранее, соответствующий метаанализ предполагает более высокую эффективность НОАК по сравнению с варфарином, и имеются ограниченные клинические доказательства того, что 300 мг дабигатрана могут быть особенно эффективны.

# Заключение

- Однако эти наблюдения необходимо подтвердить проспективным рандомизированным методом. Роль непрерывного приема антикоагулянтов после имплантации ЛПАО должна быть подтверждена в таких исследованиях.





**Спасибо за внимание**