

## Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом

Ирина Сергеевна Даабуль, Светлана Юрьевна Королева,  
Анна Александровна Кудрявцева, Анастасия Андреевна Соколова,  
Дмитрий Александрович Напалков\*, Виктор Викторович Фомин  
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова  
(Сеченовский Университет). Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

В статье описывается клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия у пациентки 51 года с пароксизмальной формой неклапанной фибрилляции предсердий, возникшего на фоне длительной антикоагулянтной терапии апиксабаном в полной дозе (5 мг 2 р/сут), и тактика ведения больной. Пациентка поступила с очередным симптомным пароксизмом длительностью более 48 ч, в связи с чем, в соответствии с рекомендациями, перед экстренным восстановлением ритма была выполнена чреспищеводная эхокардиография, и выявлен тромб в ушке левого предсердия размерами 0,5×1,03 см. От немедленного восстановления ритма решено было воздержаться вследствие очень высокого риска возникновения тромбоэмболических осложнений. В связи с категорическим отказом пациентки от приема варфарина было принято решение назначить другой препарат из группы прямых пероральных антикоагулянтов – дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут сроком на 4 нед с последующим выполнением контрольного чреспищеводного эхокардиографического исследования. В результате было отмечено растворение тромба. Особенностью данного наблюдения является наличие у больной сопутствующих гипертрофической кардиомиопатии и сахарного диабета 1 типа.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий неклапанной этиологии, прямые пероральные антикоагулянты, апиксабан, дабигатран, тромбоз ушка левого предсердия.

**Для цитирования:** Даабуль И.С., Королева С.Ю., Кудрявцева А.А., Соколова А.А., Напалков Д.А., Фомин В.В. Клиническое наблюдение тромбоза ушка левого предсердия, возникшего на фоне терапии прямым пероральным антикоагулянтом. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(3):350-355. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355

### Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case

Irina S. Daaboul, Svetlana Yu. Koroleva, Anna A. Kudrjvtseva, Anastasiya A. Sokolova,  
Dmitry A. Napalkov\*, Viktor V. Fomin  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

The article presents a clinical observation of the left atrial appendage thrombosis in a 51-year-old female patient with a paroxysmal form of nonvalvular atrial fibrillation which occurred despite long-term anticoagulant therapy with apixaban in a full dose (5 mg b.i.d.), and the patient's management. The patient was admitted with recurrent symptomatic paroxysm for more than 48 hours, because of which, in accordance with the recommendations, transesophageal echocardiography was performed before an emergency rhythm restoration. Thrombus in the left atrial appendage 0.5×1.03 cm in size was detected. It was decided to refrain from the immediate restoration of the rhythm due to the very high risk of thromboembolic complications. In connection with the categorical refusal of the patient from warfarin, it was decided to replace apixaban with another direct oral anticoagulant – dabigatran 150 mg bid for a period of 4 weeks followed by performing a control transesophageal echocardiographic study. As a result, no thrombus was found on control echocardiography. The particularity of this observation is concomitant hypertrophic cardiomyopathy and diabetes mellitus type 1 in this patient.

**Keywords:** atrial fibrillation nonvalvular etiology, direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, left atrial appendage thrombosis.

**For citation:** Daaboul I.S., Koroleva S.Y., Kudrjvtseva A.A., Sokolova A.A., Napalkov D.A., Fomin V.V. Thrombosis of Left Atrial Appendage during Therapy with Direct Oral Anticoagulant. Clinical Case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(3):350-355. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-350-355

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

### Введение

В рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) все представители так называемых прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК), как прямые ингибиторы тромбина (дабигатран), так и ан-

тагонисты Ха фактора (ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) продемонстрировали либо превосходство по эффективности и безопасности, либо не уступали по данным параметрам варфарину в профилактике инсультов и системных тромбоэмболий при неклапанной фибрилляции предсердий (ФП) [1-4]. Тромбоз левого предсердия (ЛП)/ушка ЛП имеет тесную взаимосвязь с наличием ФП и ее тромбоэмболических

Received / Поступила: 15.01.2018

Accepted / Принята в печать: 08.02.2018

осложнений (ТЭО). В то же время данных по влиянию ППОАК на уже сформированные тромбы явно недостаточно. В литературе встречаются преимущественно описания отдельных клинических случаев или сообщения о небольших группах наблюдений, которые весьма противоречиво свидетельствуют либо в пользу растворения/уменьшения в размерах тромба ЛП, либо, напротив, описывают ишемические события, произошедшие на фоне приема ППОАК. В настоящее время ни один ППОАК не имеет зарегистрированного показания для лечения внутрисердечных тромбозов.

### **Клинический случай**

Пациентка К., 51 года, поступила 9 апреля 2017 г. в отделение реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы №1 с очередным симптомным пароксизмом фибрилляции-трепетания предсердий. Из анамнеза известно, что она в течение более 15 лет страдает гипертонической болезнью с максимальными подъемами цифр артериального давления (АД) до 180/100 мм рт.ст., получает постоянную антигипертензивную терапию с умеренным положительным эффектом. В 2007-2008 гг. при обследовании в стационаре по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) была диагностирована асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) без обструкции выносящего тракта (толщина межжелудочковой перегородки – 1,6 см). В феврале 2016 г. был впервые зарегистрирован симптомный пароксизм ФП. Впоследствии пароксизмы ФП возникали с частотой один приступ в 2-3 мес, сопровождались одышкой, общей слабостью, болями за грудиной (EHRA IIb-III), купировались самостоятельно или медикаментозно (внутривенное введение амиодарона). Постоянной антиаритмической терапии пациентка не получала. В качестве антикоагулянтной терапии был назначен апиксабан (5 мг 2 р/сут), который, со слов больной, принимала регулярно, без пропусков. Следует отметить, что при обсуждении альтернативных назначений больная категорически отказалась от приема варфарина. В то же время именно антагонистам витамина К (АВК) отдается предпочтение при сочетании ФП и ГКМП (класс рекомендаций – IB) [5]. При этом применение ППОАК является допустимым при непереносимости АВК, невозможности осуществления контроля МНО и поддержания его значений в целевом диапазоне, развитии побочных эффектов на терапии АВК (класс рекомендаций IB) или отказе пациента от приема АВК [5, 6], хотя исследований по данной теме недостаточно.

Из значимых сопутствующих заболеваний следует отметить наличие у больной в течение многих лет сахарного диабета (СД) 1 типа, по поводу которого пациентка наблюдается эндокринологом, получает

инсулинотерапию (препаратом длительного действия – инсулин деглудек 60 ед подкожно и препаратом короткого действия – инсулин аспарт 10 ед 3 р/сут). Гликозилированный гемоглобин при последнем измерении составил 8,5% (индивидуальный целевой уровень гликозилированного гемоглобина < 7,5%). Также у пациентки отмечался первичный гипотиреоз субклинического течения, в связи с чем ей был назначен левотироксин натрия в дозе 12,5 мкг. По данным предыдущих ЭхоКГ выявлялись признаки легочной гипертензии I степени (систолическое давление в легочной артерии 40-55 мм рт.ст.).

Ухудшение состояния наступило за 2 дня до госпитализации, когда возникло учащенное неритмичное сердцебиение, сопровождающееся общей слабостью, головокружением, одышкой при незначительных физических нагрузках. Попытки восстановить ритм введением амиодарона бригадой Скорой медицинской помощи оказались безуспешными, поэтому пациентка была доставлена в отделение реанимации и интенсивной терапии Университетской клинической больницы №1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

При осмотре: состояние пациентки средней степени тяжести, кожные покровы обычной окраски. Рост 168 см, вес 120 кг (индекс массы тела 42,5 кг/м<sup>2</sup>). При аускультации дыхание проводится во все отделы с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18/мин. SatO<sub>2</sub> – 93%. Тоны сердца приглушены, аритмичные, частота сердечных сокращений 118 уд/мин, на верхушке выслушивается негрубый систолический шум. Дефицита пульса нет. АД 160/90 мм рт.ст. на обеих руках. Граница относительной тупости сердца в 5-м межреберье смещена на 0,5 см кнаружи от среднеключичной линии. Пульсация периферических артерий сохранена.

На электрокардиограмме была зарегистрирована ФП с частотой 99 уд/мин, отклонение электрической оси сердца влево, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. По шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc пациентка набрала 4 балла, хотя ее использование при ГКМП является не вполне корректным, так как шкала не валидизирована у данной когорты пациентов и не обеспечивает эффективной стратификации риска [7, 8]. Считается, что антикоагулянтная терапия должна быть назначена всем пациентам с ФП и ГКМП независимо от количества баллов по данной шкале [9]. Оценка риска кровотечений проводилась по шкале HAS-BLED (1 балл).

Вследствие неэффективности медикаментозной кардиоверсии и необходимости восстановления синусового ритма решено было провести электрическую кардиоверсию. Поскольку настоящий пароксизм продолжался более 48 ч, а у пациентки имелся достаточно высокий риск инсульта (4 балла по шкале

СНА<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAsC), несмотря на постоянный прием ППОАК в полной дозе (апиксабан 5 мг 2 р/сут), для обеспечения дополнительной безопасности перед восстановлением ритма было решено выполнить чреспищеводную эхокардиографию (ЧПЭхоКГ) [6]. При ЧПЭхоКГ в левом предсердии был выявлен эффект спонтанного эхоконтрастирования (сладж), а в ушке ЛП визуализировалось подвижное эхопозитивное образование – тромб размерами 0,5×1,03 см (рис. 1). Из-за выявления при ЧПЭхоКГ тромба в ушке ЛП от немедленного проведения кардиоверсии решено было воздержаться в соответствии с рекомендациями Европейского общества сердечного ритма 2015 г. [6]. В связи с неэффективностью апиксабана (ингибитор Ха фактора) в полной дозе в данном конкретном случае и категорическим отказом пациентки от приема варфарина консилиумом врачей было принято решение о переводе пациентки на прием дабигатрана (прямой ингибитор тромбина) 150 мг 2 р/сут на 4 нед с последующим выполнением контрольной ЧПЭхоКГ и, при условии растворения тромба в ушке ЛП и сохраняющейся необходимости восстановления ритма, проведения электрической кардиоверсии.

При контрольной ЧПЭхоКГ от 15.05.2017 г. (через 31 день после первого исследования) тромб в ушке ЛП не визуализировался, эффект спонтанного эхоконтрастирования был слабо выражен (рис. 2). В проведении электрической кардиоверсии к моменту растворения тромба в ушке ЛП не было необходимости, так как ранее произошло самопроизвольное восстановление ритма.

В связи с отсутствием технической возможности пациентке не проводилось генетическое исследование

на предмет наличия мутации в гене метилен-тетрагидрофолатредуктазы, которая, как предполагается, может влиять на эффективность прямых ингибиторов Ха фактора (апиксабана, ривароксабана, эдоксабана) [10].

В качестве еще одной причины неэффективности апиксабана в данном случае можно рассматривать избыточную массу тела пациентки (120 кг; индекс массы тела 42,5 кг/м<sup>2</sup>). По данным обзора De Caterina R. и соавт. вес более 120 кг ассоциируется примерно с 30% снижением эффективности апиксабана. Возможно, меньшая антитромботическая эффективность связана с эффектом дилуции при большем объеме распределения [11].

Также мы не можем полностью исключить и независимого от приема дабигатрана растворения тромба ушка ЛП при самопроизвольном восстановлении синусового ритма. Однако описаний подобных случаев в литературе найти не удалось, так как всем пациентам при выявлении тромбоза ЛП/ушка ЛП назначается тот или иной антикоагулянт.

## Обсуждение

Эффективность дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут при тромбозе ушка ЛП уже была описана [12]. Однако в клинических случаях, приведенных Т. Watanabe и соавт., его назначали после терапии ривароксабаном в сниженной дозировке 15 мг/сут, а не после полноразовой терапии апиксабаном 5 мг 2 р/сут, как в нашем наблюдении. Кроме того, в литературе прежде не было описания случая растворения тромба ушка ЛП на фоне терапии дабигатраном у пациентов с ГКМП и СД 1 типа.

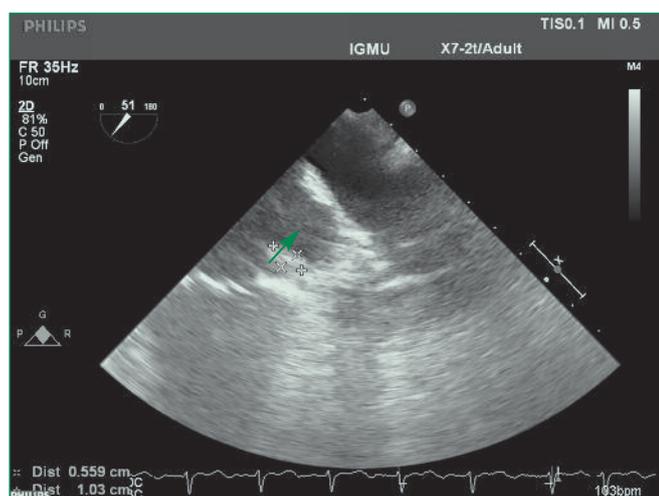


Figure 1. Thrombus in the left atrial appendage (is indicated by an arrow). Transesophageal echocardiography (Apr 14, 2017)

Рисунок 1. Тромб в ушке левого предсердия (обозначен стрелкой). Чреспищеводная эхокардиография (14.04.2017)

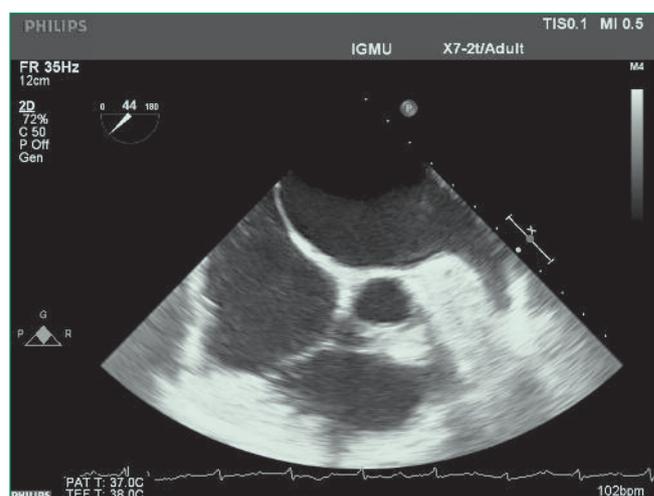


Figure 2. Control transesophageal echocardiography (May 15, 2017; thrombus in LAA is absent)

Рисунок 2. Контрольная чреспищеводная эхокардиография (15.05.2017; тромб в ушке левого предсердия отсутствует)

В популяции при ФП тромбозы ЛП/ушка ЛП по некоторым оценкам могут выявляться с помощью ЧПЭхоКГ у 8-16% пациентов, причем, независимо от клинического типа ФП (пароксизмальная, персистирующая или постоянная формы) [13-16].

Наблюдательные и проспективные исследования не показали различий в частоте выявления спонтанного эхоконтрастирования и тромбов в ЛП среди пациентов, леченных АВК или ППОАК [17-19]. Также нет достаточного количества данных о предикторах возникновения тромбоза ЛП/ушка ЛП у пациентов, получающих ППОАК в сравнении с АВК. В субанализе исследования RE-LY [1, 17] было показано отсутствие статистически значимых различий по частоте обнаружения тромбов ЛП/ушка ЛП при выполнении ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией в группах дабигатран 110 мг/дабигатран/150 мг/варфарин (1,8/1,2/1,1% случаев соответственно). Однако влияние пероральных антикоагулянтов на уже сформировавшийся тромб в ЛП/ушке ЛП в данной работе не изучался.

На данный момент уже имеется ряд исследований и клинических случаев, доказывающих эффективность ППОАК в растворении тромбов в ЛП и ушке ЛП, но имеются также и сообщения о том, что ППОАК могут быть неэффективны и даже приводить к тромбэмболическим осложнениям.

В публикации Mitamura и соавт. [20] проводилось ретроспективное исследование на 198 пациентах, которым был назначен дабигатран и проведена ЧПЭхоКГ, чтобы исключить наличие тромба ЛП перед электрической кардиоверсией. Дабигатран в дозировках 150 и 110 мг получали 98 и 100 пациентов, соответственно. Тромб в ЛП был обнаружен у одного пациента, который получал более высокую дозировку, и у семи пациентов, получавших более низкую дозу (4% от всех исследуемых). Дабигатран назначался на менее чем 3 нед у 21% пациентов, в течение 3-6 нед – у 24% пациентов, и на 6 и более нед – у 55% пациентов до ЧПЭхоКГ. Повторная ЧПЭхоКГ была проведена у 6 из 8 пациентов с ЛП тромбом, которая показала полное растворение тромба у 5 пациентов, самый ранний срок – через 23 дня после первой ЧПЭхоКГ. Из этих 5 пациентов 1 получал дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут, у 2 пациентов доза была увеличена со 110 мг 2 р/сут до 150 мг 2 р/сут, остальные 2 пациента были переведены на варфарин.

Что касается эффективности дабигатрана при лечении существующих сердечных тромбов, Morita и соавт. [21] описали случай 72-летней женщины с ФП, у которой был выявлен тромб размерами 2,6×3,0 см в ЛП. Пациентка получала гепарин, затем варфарин, и при проведении через 1 мес ЧПЭхоКГ тромб уменьшился до 1,7×1,0 см. Варфарин был заменен на дабигатран (150 мг 2 р/сут), и через 4 мес тромб

растворился. Vidal и Vanerio [22] описали наблюдение 59-летней женщины с ФП, у которой отмечалось образование огромного тромба в ушке ЛП на терапии дабигатраном в дозировке 150 мг 2 р/сут в течение года. Qazi и соавт. [23] опубликовали случай 69-летней женщины с постоянной формой ФП, которой был установлен окклюдер. В первый год наблюдения на ЧПЭхоКГ был выявлен тромб размером 1,2×0,8 см, после назначения дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут через 4 мес тромб при повторной ЧПЭхоКГ не определялся.

Еще два случая доказывают эффективность дабигатрана в растворении внутрисердечных тромбов: 67-летний мужчина с длительно персистирующей ФП принимал ривароксабан в дозе 15 мг однократно в сутки в течение 3 лет. Из сопутствующих заболеваний отмечались АГ, гиперурикемия, а за 5 лет до этого (в возрасте 62 лет) пациенту была выполнена хирургическое лечение рака желудка. На ЧПЭхоКГ был выявлен мобильный тромб (10×14 мм) в ушке ЛП. Ривароксабан был заменен на дабигатран (150 мг 2 р/сут), и через 6 нед было отмечено растворение тромба. У другого мужчины 74 лет, с длительно персистирующей ФП, АГ, сахарным диабетом и хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации 53 мл/мин) на фоне приема сниженной дозы ривароксабана 15 мг однократно в сутки в течение 2 лет в ушке ЛП сформировался тромб (5×10 мм). Ривароксабан был заменен на дабигатран 150 мг 2 р/сут, и через 12 мес тромб не определялся [12].

Szegedi N. и соавт. [10] описали случай у пациента 62-х лет с персистирующей ФП в анамнезе, непрерывно принимающего ривароксабан. Пациенту планировалось проведение изоляции легочных вен, но при ЧПЭхоКГ был выявлен тромб в ЛП. При исследовании генотипа установлено, что пациент – гетерозиготный носитель мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы, что и повлияло на решение о переходе с ривароксабана на дабигатран. Авторы предположили, что прямой ингибитор тромбина может оказаться в этом случае более эффективным. Спустя 2 мес терапии с добавлением фолиевой кислоты произошло полное растворение тромба.

Противоположные результаты показывает случай, описанный Tabata и соавт. [24]: у 74-летнего пациента с неклапанной ФП при ЧПЭхоКГ был обнаружен мобильный тромб (1,0×2,2 см) в ушке ЛП, и начата терапия дабигатраном (110 мг 2 р/сут). Повторная ЧПЭхоКГ через 1 нед выявила, что размеры тромба увеличились до 1,5×3,0 см. Дабигатран был заменен на варфарин, и чуть больше чем через 1 мес после этого тромб при ЧПЭхоКГ определяться перестал. В небольшом одноцентровом ретроспективном исследовании J. Wyrembak и соавт. изучали частоту тром-

боза ушка ЛП среди пациентов, получающих ППОАК (ривароксабан 20 или 10 мг/сут, дабигатран 150 мг 2 р/сут или апиксабан 5 или 2,5 мг 2 р/сут в соответствии с инструкцией), или варфарин, которым рутинно выполнялась ЧПЭхоКГ перед проведением абляции ФП. Было выполнено 937 ЧПЭхоКГ исследований: 517 и 420, получающим варфарин или ППОАК, соответственно. Все пациенты без перерыва принимали антикоагулянтную терапию как минимум 4 последовательных недель до выполнения ЧПЭхоКГ. Было установлено, что частота тромбоза ушка ЛП была больше среди пациентов, получавших варфарин (1,55%, 8 из 517) в сравнении с пациентами, получающими ППОАК (0,24%, 1 из 420,  $p=0,0473$ ). Таким образом, терапия ППОАК ассоциировалась с более низкой частотой обнаружения тромбов ушка ЛП при ЧПЭхоКГ в сравнении с терапией варфарином. Также интересно отметить, что не было выявлено тромбозов ушка ЛП среди пациентов, получавших ППОАК и имеющих менее 5 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc, и среди пациентов, получающих варфарин и имеющих менее 2 баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [25].

До настоящего времени четких указаний по ведению пациентов с выявленным на фоне приема ППОАК тромбозом ушка ЛП не существует [6]. Согласно рекомендациям 2010 г. при обнаружении тромба в ЛП или в ушке ЛП у пациента с ФП следует назначить АВК как минимум на 3 нед с целевым МНО 2,0-3,0 [26]. Дозказательства эффективности использования ППОАК или, наоборот, их неэффективности при подтвержденном тромбозе ЛП/ушка ЛП практически сводятся к описанию единичных случаев или серии случаев, и являются весьма противоречивыми [22, 27-38]. Обращает на себя внимание даже сообщение Li Y. и соавт. об успешном использовании ППОАК ривароксабана при тромбозе ушка ЛП у пациентки с митральным стенозом ревматической этиологии [39].

В настоящее время продолжают исследования в отношении способности ППОАК растворять подтвержденный с помощью ЧПЭхоКГ тромб в ЛП/ушке ЛП в сравнении с антагонистами витамина К. В многоцентровом проспективном рандомизированном открытом контролируемом исследовании RE-LATED AF [40] сравниваются дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и АВК маркумар (МНО 2,0-3,0).

По данным первого, пока единственного проведенного в этом направлении проспективного многоцентрового исследования X-TRA, опубликованного в 2016 г., ривароксабан потенциально может стать альтернативой варфарину у пациентов с тромбозом ушка ЛП [41]. В данном исследовании изучали использование ривароксабана 20 мг/сут (15 мг при клиренсе

креатинина 15-49 мл/мин) в течение 6 нед для растворения тромба ушка ЛП у пациентов с неклапанной ФП или трепетанием предсердий, у которых наличие тромба в ушке ЛП было предварительно подтверждено с помощью ЧПЭхоКГ. Все пациенты либо не получали АВК ранее, либо получали, но МНО при двух последовательных измерениях было ниже границ целевого диапазона (<2,0). Растворение или уменьшение размеров тромба в левом предсердии/ушке левого предсердия на ривароксабана было достигнуто в 60,4% случаев. За время лечения (6 нед) и наблюдения (30 дней) не произошло ни одного инсульта или другого тромбоэмболического события, а также не было зафиксировано больших кровотечений, что важно с точки зрения и эффективности, и безопасности данного подхода к терапии. Более низкий процент полного растворения тромбов в ЛП на ривароксабана (41,5%) по сравнению с ожидаемым (>80%), возможно, объяснялся трудностями установления сроков давности образования тромба («старые»/недавно образовавшиеся тромбы).

Исследований, сравнивающих эффективность ППОАК при внутрисердечных тромбозах между собой, до настоящего времени нет. Как показывает наш и другие упомянутые клинические случаи, переход с одного ППОАК на другой может быть весьма эффективным и достаточно безопасным.

## **Заклучение**

Остается много вопросов, связанных с оптимальной медикаментозной терапией в подобных ситуациях. Какой антикоагулянт предпочтительнее использовать в том или ином случае при обнаружении тромба в ЛП/ушке ЛП, например, в случае невозможности назначения варфарина? Какова оптимальная продолжительность такой терапии? Как спрогнозировать эффективность антикоагулянтной терапии при тромбозе ЛП/ушка ЛП, опираясь на данные инструментальных, лабораторных и других исследований (например, размеры самого тромба, экзогенность, размеры левого предсердия, скорость опорожнения ушка ЛП при ЭхоКГ, ТЭО в анамнезе и др.)? [42]. Все эти и многие другие вопросы в настоящее время остаются без ответов, должны решаться в ходе врачебных консилиумов, и требуют тщательного планирования и проведения дальнейших исследований в этой области.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
2. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
3. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
4. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-104. doi: 10.1056/NEJMoa1310907.
5. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A., et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014;35(39):2733-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284.
6. Heidebuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015;17(10):1467-507. doi: 10.1093/eurpace/euv309.
7. MacIntyre C., Lakdawala N.K. Management of Atrial Fibrillation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation.* 2016;133(19):1901-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015085.
8. Guttman O.P., Pavlou M., O'Mahony C., et al. Prediction of thrombo-embolic risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-CVA). *Eur J Heart Fail.* 2015;17(8):837-45. doi: 10.1002/ehfj.316.
9. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76. doi: 10.1161/CIR.0000000000000041.
10. 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;157(4):154-6. doi: 10.1556/650.2016.30350.
11. De Caterina R., Lip GYH. The non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) and extremes of body weight—a systematic literature review. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(8):565-572. doi: 10.1007/s00392-017-1102-5.
12. Watanabe T., Shinoda Y., Ikeoka K., et al. Dabigatran Therapy Resulting in the Resolution of Rivaroxaban-resistant Left Atrial Appendage Thrombi in Patients with Atrial Fibrillation. *Intern Med.* 2017. 56(15):1977-80. doi: 10.2169/intermalmedicine.56.8508.
13. Al-Saady N.M., Obel O.A., Camm A.J. Left atrial appendage: structure, function, and role in thromboembolism. *Heart.* 1999. 82(5):547-54. doi: 10.1136/hrt.82.5.547.
14. Ellis K., Ziaida K.M., Vivekananthan D., et al. Transthoracic echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus. *Am J Cardiol.* 2006. 97(3):421-5. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.065.
15. Tsai L.M., Lin L.J., Teng J.K., Chen J.H. Prevalence and clinical significance of left atrial thrombus in nonrheumatic atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 1997;58(2):163-9. doi: 10.1016/S0167-5273(96)02862-8.
16. Ayrala S., Kumar S., O'Sullivan D.M., Silverman D.I. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011. 24(5):499-505. doi: 10.1016/j.echo.2011.02.010.
17. 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. 123(2):131-6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.977546.
18. 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;63(11):1082-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.09.062.
19. Piccini J.P., Stevens S.R., Lokhnygina Y., et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013. 61(19):1998-2006. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.025.
20. Mitamura H., Nagai T., Watanabe A., et al. Left atrial thrombus formation and resolution during dabigatran therapy: A Japanese Heart Rhythm Society report. *J Arrhythm.* 2015;31(4):226-31. doi: 10.1016/j.joa.2014.12.010.
21. Morita S., Ajiro Y., Uchida Y., Iwade K. Dabigatran for left atrial thrombus. *Eur Heart J.* 2013;34(35):2745. doi: 10.1093/eurheartj/eh148.
22. Vidal A., Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. *J Thromb Thrombolysis.* 2012;34(4):545-7. doi: 10.1007/s11239-012-0747-1.
23. Qazi A.H., Wimmer A.P., Huber K.C., et al. Resolution (and Late Recurrence) of WATCHMAN Device-Related Thrombus Following Treatment with Dabigatran. *Echocardiography.* 2016;33(5):792-795. doi: 10.1111/echo.13174.
24. Tabata E., Yasaka M., Wakugawa Y., et al. Increase in the Size of an Intracardiac Thrombus during Dabigatran Therapy (110 mg b.i.d.) in an Acute Cardioembolic Stroke Patient. *Cerebrovasc Dis Extra.* 2013;3(1):78-80. doi: 10.1159/000351137.
25. Wyrembak J., Campbell K.B., Steinberg B.A., et al. Incidence and Predictors of Left Atrial Appendage Thrombus in Patients Treated With Nonvitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin Before Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;119(7):1017-1022. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.12.008.
26. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y., et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace.* 2010;12(10):1360-420. doi: 10.1093/eurpace/euq350.
27. Hammerstingl C., Pötsch B., Nickenig G. Resolution of giant left atrial appendage thrombus with rivaroxaban. *Thromb Haemost.* 2013;109(4):583-4. doi: 10.1160/TH12-11-0821.
28. Dobashi S., Fujino T., Ikeda T. Use of apixaban for an elderly patient with left atrial thrombus. *BMJ Case Rep.* 2014. pii: bcr2014203870. 2014. doi: 10.1136/bcr-2014-203870.
29. Kawakami T., Kobayakawa H., Ohno H., et al. Resolution of left atrial appendage thrombus with apixaban. *Thromb J.* 2013. 11(1):26. doi: 10.1186/1477-9560-11-26.
30. Takasugi J., Yamagami H., Okata T., et al. Dissolution of the left atrial appendage thrombus with rivaroxaban therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(4):322-3. doi: 10.1159/000354315.
31. Vaquerizo B., Sami M. Left Atrial Appendage Thrombus Resolution with Reduced Dose Apixaban. *J Atr Fibrillation.* 2015;8(1):1182. doi: 10.4022/jafb.1182.
32. Eftekhari A., Damgaard D., Grove E.L. Fatal stroke following treatment with apixaban in a patient with atrial fibrillation and left atrial appendage thrombus. *Int J Cardiol.* 2016;214:131-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.03.147.
33. Ohyagi M., Nakamura K., Watanabe M., Fujigasaki H. Embolic stroke during apixaban therapy for left atrial appendage thrombus. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(4):e101-2. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.031.
34. 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.
35. 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;5(5):711-3. doi: 10.1002/ccr.3933.
36. Nagamoto Y., Shiomi T., Sadamatsu K. Thrombolytic action of dabigatran in patients with acute pre-existing atrial thrombus. *Europace.* 2013;15(11):1608. doi: 10.1093/eurpace/eut096.
37. Lee C.L., Wang H.H., Tsao H.M. The antithrombotic effect of dabigatran. *Can J Cardiol.* 2014;30(2):248.e1-2. doi: 10.1016/j.cjca.2013.09.028.
38. Santangelo G., Ielasi A., Antonio Scopelliti P., et al. Apixaban-Induced Resolution of A Massive Left Atrial and Appendage Thrombosis in a Very Elderly Patient. *J Atr Fibrillation.* 2016;9(4):1509. doi: 10.4022/jafb.1509.
39. Li Y., Lin J., Peng C. Resolution of massive left atrial appendage thrombi with rivaroxaban before balloon mitral commissurotomy in severe mitral stenosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5577. doi: 10.1097/MD.0000000000005577.
40. 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;105(1):29-36. doi: 10.1007/s00392-015-0883-7.
41. 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.
42. Bernhardt P., Schmidt H., Hammerstingl C., et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol.* 2004;94(6):801-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.010.

### About the Authors:

**Irina S. Daaboul** – MD, Post-Graduate Student, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Svetlana Y. Koroleva** – 6-th Year Student, Sechenov University  
**Anna A. Kudryavtseva** – 6-th Year Student, Sechenov University  
**Anastasiya A. Sokolova** – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Dmitry A. Napalkov** – MD, PhD, Professor, Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov University  
**Viktor V. Fomin** – MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Chair of Faculty Therapy №1, Medical Faculty, Sechenov Medical University

### Сведения об авторах:

**Даабуль Ирина Сергеевна** – аспирант, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Королева Светлана Юрьевна** – слушатель Школы мастерства по терапии, студентка 6 курса, Сеченовский Университет  
**Кудрявцева Анна Александровна** – слушатель Школы мастерства по терапии, студентка 6 курса, Сеченовский Университет  
**Соколова Анастасия Андреевна** – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Напалков Дмитрий Александрович** – д.м.н., профессор, кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет  
**Фомин Виктор Викторович** – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 лечебного факультета, Сеченовский Университет