

## СЛУЧАЙ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОГО ТРОМБОЗА У БОЛЬНОЙ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

А.А. Казаков<sup>1</sup>, П.А. Талызин<sup>1,2</sup>, М.Н. Буланов<sup>1</sup>, И.Н. Пасечник<sup>2\*</sup>, С.А. Бернс<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. М.Е. Жадкевича» ДЗ города Москвы,

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва,

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

## A CASE OF MESENTERIC THROMBOSIS IN A PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION receiving ORAL ANTICOAGULANTS FOR A LONG TIME

A.A. Kazakov<sup>1</sup>, P.A. Talyzin<sup>1,2</sup>, M.N. Bulanov<sup>2</sup>, I.N. Pasechnik<sup>2\*</sup>, S.A. Berns<sup>3</sup>

<sup>1</sup>City Clinical Hospital named after M. E. Zhadkevich, Moscow, Russia,

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

E.mail: pasigor@yandex.ru

### Аннотация

В статье представлено клиническое наблюдение: возникновение тромбоэмболического осложнения – мезентериального тромбоза - у больной с фибрилляцией предсердий, получавшей профилактические дозы апиксабана. Кроме того, пациентке ранее были выполнены криобаллонная абляция и кардионейроабляция. Разбираются причины возникновения осложнений и тактика дальнейшего ведения таких пациентов. Необходима клиническая настороженность врачей в отношении не только геморрагических, но и тромботических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий, получающих антикоагулянтную терапию.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения, апиксабан.

### Abstract

The authors present a clinical case of thromboembolic complication-mesenteric thrombosis- in a patient with atrial fibrillation who took prophylactic doses of Apixaban for a long time. Besides, earlier the patient had cryoballoon ablation and cardioneuroablation. Causes of complications and the tactics of management of such patients are analyzed. Physicians should be clinically on the alert not only to hemorrhagic, but also to thrombotic complications in patients with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy.

**Key words:** atrial fibrillation, thromboembolic complications, apixaban.

*Ссылка для цитирования: Казаков А.А., Талызин П.А., Буланов М.Н., Пасечник И.Н., Бернс С.А. Случай мезентериального тромбоза у больной с фибрилляцией предсердий на фоне длительного приема прямых оральных антикоагулянтов. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 4: 116-119.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают первое место среди причин смертности в мире. Ежегодно 17.5 млн людей умирают от ССЗ, причем большая часть этих летальных исходов потенциально предотвратима [1]. В 2020 г. опубликованы данные по статистике ССЗ в 52 странах, объединенных Европейским обществом кардиологов [2]. В этих странах за 2018 г. - последний год, доступный статистическому анализу, от заболеваний сердца и сосудов умерло 2.2 млн женщин и 1,9 млн мужчин, что составило 47% от всех летальных ис-

ходов у женщин и 39% - у мужчин. Среди заболеваний, являющихся причиной смерти, первое место у женщин и у мужчин занимает ишемическая болезнь сердца (18 и 17%, соответственно), а второе место – инсульт (12 и 8, соответственно).

В идеале следует выделять целевые группы пациентов высокого риска, требующие особого внимания и проведения активных мероприятий по снижению смертности. К таким группам относятся больные с часто встречающимися состояниями: тяжелой дислипидемией, резистентной арте-

риальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (ФП).

ФП является самым распространенным видом нарушения ритма сердца в мире. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения количество больных ФП к 2030 г. может увеличиться на 70% [3]. При ФП возможно образование тромбов в полости левого предсердия, чаще всего ушка левого предсердия, с последующим развитием тромбоэмболических осложнений (ТЭО). Смертность у больных на фоне ФП увеличивается в 1.5–2 раза [4]. В значительной степени увеличение смертности обусловлено большой частотой инсульта у больных с ФП [5].

Однако среди ТЭО возможно развитие и периферических артериальных тромбозов — следствий кардиоэмболий — артерий конечностей, кишечника и пр. Долгое время для профилактики ТЭО при ФП назначали оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (АВК) — варфарин. Вместе с тем использование АВК имеет целый ряд недостатков: трудности подбора дозы, необходимость лабораторного контроля, соблюдение диеты и пр. В настоящее время альтернативой АВК являются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК): прямой ингибитор тромбина — дабигатран и прямые ингибиторы фактора Ха — аписабан и ривароксабан [6]. К преимуществам ПОАК необходимо отнести более высокую эффективность наряду с меньшим количеством кровотечений. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в реальной клинической практике ПОАК продемонстрировали не меньшую эффективность и, несомненно, более высокую безопасность по сравнению с АВК [7–10].

Однако, несмотря на разработанные схемы профилактики ТЭО, у больных ФП, получающих ПОАК, возможно возникновение как тромбозов, так и кровотечений. Зачастую пред клиницистом встает закономерный вопрос: какую тактику выбрать при развитии осложнений на фоне приема ПОАК? Ранее мы обсуждали возникновение кровотечений при назначении ПОАК и АВК [11, 12]. В настоящей публикации представлено клиническое наблюдение: развитие мезентериального тромбоза у больной, получавшей ПОАК по поводу ФП.

### Клиническое наблюдение

*Пациентка Б.*, 63 лет, поступила в приемное отделение ГКБ им. М.Е. Жадкевича Департамента здравоохранения города Москвы 11.12.2020 г. по каналам скорой медицинской помощи с предварительным диагнозом «острый живот».

Из анамнеза: заболела несколько часов назад, когда внезапно появились боли в правой подвздошной области на фоне пароксизма ФП, который купировался самостоятельно. Пациентка страдает артериальной гипертензией 3-й степени, нарушениями ритма сердца в виде ФП (пароксизмальная форма). Риск возникновения ишемического инсульта и системных тромбоэмболий по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 2 балла. Длительное время принимала лозартан 25 мг 2 раза в сутки, соталол 40 мг 2 раза в сутки, аписабан 5 мг 2 раза в сутки. В 2004 г. перенесла холецистэктомию. В начале декабря 2020 г. были проведены криобаллонная абляция и кардионейроабляция, частота пароксизмов ФП уменьшилась. Последний прием аписабана — за несколько часов до поступления в стационар.

При осмотре в приемном отделении: состояние средней тяжести, в сознании, адекватна, предъявляет жалобы на боли в околопупочной области. Кожные покровы обычной окраски, подкожный жировой слой развит умеренно, отеков нет, индекс массы тела 22.8 кг/м<sup>2</sup>. Над поверхностью легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, частота дыхательных движений 20 в 1 мин, SpO<sub>2</sub> 98%. Тоны сердца приглушены, ритмичны, частота сердечных сокращений равна частоте пульса на лучевой артерии — 82 в 1 мин, артериальное давление 130/90 мм рт.ст. Живот симметричный, участвует в акте дыхания, при пальпации — мягкий, болезненный в правой подвздошной области. Физиологические отправления в норме. В общем анализе крови и мочи без отклонений. При электрокардиографическом исследовании — ритм синусовый, ЧСС 84 в 1 мин, данных, указывающих на острую патологию, нет. Диагноз больной не совсем ясен, нельзя исключить острую хирургическую патологию в брюшной полости. Пациентка переведена в хирургическое отделение, где ей выполнено дообследование: рентгенография органов грудной клетки и брюшной полости, компьютерная томография брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Данных о наличии острой хирургической патологии не выявлено. По результатам УЗИ — гепатомегалия, диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

В отделении проводилось медикаментозное лечение: инфузия кристаллоидных растворов в объеме 800 мл, спазмолитическая и антибактериальная терапия. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной в течение 2 ч с отрицательной динамикой: боли стали интенсивней, приобрели схваткообразный характер, ЧСС 110–120 в 1 мин, АД 140/100 мм рт.ст. В анализах отмече-

но повышение числа лейкоцитов до  $11.5 \times 10^9/\text{л}$ . На консилиуме принято решение выполнить экстренную диагностическую лапаротомию.

Диагноз на операции: острая сосудистая недостаточность кишечника, сегментарный некроз сигмовидной кишки. Произведена резекция сигмовидной кишки по типу Гартмана, выведена колоноста. Повышенной кровоточивости во время операции не отмечено. При макроскопическом исследовании стенки толстой кишки выявлены множественные тромбы в капиллярах.

В дальнейшем интенсивное лечение и наблюдение больная получала в отделении реанимации: инфузионную терапию, антибактериальную терапию, нутритивную поддержку, эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки.

Послеоперационный период осложнился инфекцией области хирургического вмешательства, эвентрацией кишечника. Больной были выполнены две релапаротомии, потребовалась реконструкция колостомы.

27.12.2020 состояние больной стабилизировалось, и пациентка была переведена в хирургическое отделение. В качестве антикоагулянта для профилактики ТЭО при ФП ей назначен дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки.

В дальнейшем больная была выписана под амбулаторное наблюдение хирурга и кардиолога. Через 6 мес пациентке планируется восстановить непрерывность кишечника.

### Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении мы столкнулись с системным ТЭО у больной 63 лет с пароксизмальной формой ФП, получавшей стандартные дозы ПОАК. Приходится констатировать, что в реальной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с различного рода тромбоемболиями у пациентов с ФП. Предполагается, что число больных с ФП к 2060 г. увеличится более чем в 2 раза (по сравнению с 2010 г.) и достигнет 17 900 тыс. пациентов. Согласно этим расчетам, ФП будет встречаться у одного из четырех человек старше 40 лет [13, 14]. Обращает на себя внимание, что в описываемом нами клиническом случае у пациентки в анамнезе нет указаний на тромботические события (острое нарушение мозгового кровообращения, острый коронарный синдром) или эпизоды кровотечения. Кроме того, ТЭО возникло через несколько часов после пароксизма ФП. В то же время следует понимать, что мы не знаем истинную частоту пароксизмов ФП у пациентки, поскольку ФП нередко не диагностируется, так как протекает бессимптомно или пароксизмы аритмии отмечаются редко и их продолжительность не по-

зволяет зарегистрировать аритмию. Частота бессимптомной ФП в клинических исследованиях варьирует от 1.4 до 34.8% в зависимости от метода диагностики аритмии - наиболее часто ФП выявлялась при регистрации ритма с помощью имплантированных устройств [15].

Бессимптомная ФП значительно повышает риск инсульта и системных эмболий. Исследование ASSERT, проведенное у пациентов с артериальной гипертензией старше 65 лет с имплантированным двухкамерным кардиостимулятором или кардиовертером-дефибриллятором, показало, что в период наблюдения в среднем в течение 2.5 лет у 18.8% пациентов развилась бессимптомная ФП. Риск инсульта и тромбоемболии был в 3 раза выше у больных с бессимптомной ФП, длившейся более 24 ч по сравнению с теми, у кого не было ФП [16]. Пациентке ранее проводились криобаллонная абляция и кардионейроабляция, которые не предотвратили пароксизм ФП, по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc риск возникновения ТЭО был невысок. Приверженность к антикоагулянтной терапии (апиксабан) - высокая.

Резонно возникает вопрос: в чем причина возникновения ТЭО при соблюдении клинических рекомендаций пациенткой? Однозначно ответить на этот вопрос невозможно, как, впрочем, и исключить повторные случаи ТЭО. Лечащими врачами была проведена замена апиксабана на препарат с другим механизмом действия — дабигатран. Выбор антикоагулянта основан на хорошей антитромботической эффективности наряду с менее выраженным риском кровотечений по сравнению, в частности, с варфарином и ривароксабаном. Для ведения пациентки этот аспект был крайне важен, принимая во внимание недавно перенесенное оперативное вмешательство на желудочно-кишечном тракте. При назначении ПОАК в соответствии с Европейской инструкцией частота больших кровотечений в РКИ на фоне использования дабигатрана и апиксабана ниже, чем на фоне лечения варфарином, а число больших желудочно-кишечных кровотечений сопоставимо [9, 17].

При лечении ривароксабаном в сравнении с варфарином число больших кровотечений было сопоставимо, а риск больших желудочно-кишечных кровотечений был выше [8]. В реальной клинической практике наблюдается аналогичная тенденция: в национальном когортном исследовании, включавшем 52 476 пациентов с ФП, которым впервые назначены ПОАК, большие кровотечения на фоне применения дабигатрана наблюдались реже, чем на фоне ривароксабана, а различий частоты кровотечений на фоне дабигатрана и апиксабана не обнаружено [18].

## Заключение

У больной, получавшей апиксабан на фоне пароксизма ФП, развился ТЭО — мезентериальный тромбоз. Ранее по поводу ФП пациентке была выполнена криобаллонная абляция и кардионейроабляция. Со слов больной, эпизодов тромботических или геморрагических осложнений не было. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении тромботических событий у больных с ФП, несмотря на приверженность к медикаментозному лечению. Кроме того, не до конца выработана тактика ведения таких пациентов после тромботического события. Перспективной является замена ранее применявшегося препарата на лекарственное средство с другим механизмом действия.

## Литература

1. World Health Organization et al. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. — World Health Organization, 2013.
2. Timmis A. et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019 (vol 41, pg 12, 2020) //European Heart Journal. — 2020. — V. 41. — №. 47. — P. 4507-4507. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
3. Zoni-Berisso M. et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective //Clinical epidemiology. — 2014. — V. 6. — P. 213. doi: 10.2147/CLEP.S47385.
4. Ambrosy A. P. et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries //Journal of the American College of Cardiology. — 2014. — V. 63. — №. 12. — P. 1123-1133. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.053.
5. Kirchhoff P. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, endorsed by the European Stroke Organization (ESO) //Eur J Cardiothorac Surg. — 2016. — V. 50. — №. 5. — P. e1-e88doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
6. Пасечник И. Н. Использование новых оральных антикоагулянтов в хирургии. Часть 1 //Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2016. — №. 2. — С. 72-75. [Pasechnik IN The use of new oral anticoagulants in surgery. Part 1 // Pirogov Russian Journal of Surgery. — 2016. — №. 2. — P. 72-75. In Russian].
7. Connolly S. J. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation //New England Journal of Medicine. — 2009. — V. 361. — №. 12. — P. 1139-1151. doi:10.1056/nejmoa0905561.
8. Patel M. R. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation //New England Journal of Medicine. — 2011. — V. 365. — №. 10. — P. 883-891. doi:10.1056/nejmoa1009638.
9. Granger C. B., Alexander J. H., McMurray J. J. V., Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation //N Engl J Med. — 2011. — V. 365. — №. 11. — P. 981-992. doi:10.1056/nejmoa1107039.
10. Mazurek M. et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age: the GLORIA-AF registry programme //EP Europace. — 2020. — V. 22. — №. 1. — P. 47-57. doi:10.93/europace/euz278.
11. Пасечник И. Н. и др. Гематома гортаноглотки—редкий случай осложнения антикоагулянтной терапии //Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2016. — Т. 1. — С. 84-87. [Laryngopharyngeal hematoma - a rare complication of anticoagulant therapy //Kremlin Medicine Journal. — 2016. — V. 1. — P. 84-87. In Russian].
12. Бернс С. А. и др. Пероральные прямые антикоагулянты. Что делать при геморрагических осложнениях? //Терапия. — 2019. — Т. 5. — №. 6. — С. 100-104. [Berns S. A. et al. Oral direct anticoagulants. What to do in case of hemorrhagic complications? //Therapy. — 2019. — V. 5. — №. 6. — P. 100-104. In Russian]. doi: 10.18565/therapy.2019.6.100-104.
13. Morillo C. A. et al. Atrial fibrillation: the current epidemic //Journal of geriatric cardiology: JGC. — 2017. — V. 14. — №. 3. — P. 195. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.03.011.
14. Lloyd-Jones D. M. et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study //Circulation. — 2004. — V. 110. — №. 9. — P. 1042-1046. doi: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
15. Jones N. R. et al. Screening for atrial fibrillation: a call for evidence //European heart journal. — 2020. — V. 41. — №. 10. — P. 1075-1085. doi:10.1093/eurheartj/ehz834.
16. Van Gelder I. C. et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT [published online ahead of print March 1, 2017] //Eur Heart J. doi. — V. 10. doi:10.1093/eurheartj/ehx042.
17. Lip G. Y. H. et al. Patient outcomes using the European label for dabigatran //Thrombosis and haemostasis. — 2014. — V. 112. — №. 05. — P. 933-942.
18. Rutherford O. C. W. et al. Comparison of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for effectiveness and safety in atrial fibrillation: a nationwide cohort study //European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. — 2020. — V. 6. — №. 2. — P. 75-85.