

# СЛУЧАЙ ЭФФЕКТИВНОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ТРОМБОЗОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

С.В. Шекоян<sup>1</sup>, З.Т. Джндоян<sup>2</sup>, А.С. Сисакян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиника общей и инвазивной кардиологии университетской больницы № 1, кафедра неотложной кардиологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци; Армения, 375025, Ереван, ул. Абовяна, 60;  
<sup>2</sup>Университетская больница № 1, отделение терапии, кафедра терапии № 2 Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци; Армения, 375025, Ереван, ул. Абовяна, 60

**Контакты:** Зинаида Титаловна Джндоян jndoyanzinaida@rambler.ru

**Цель работы** — описать эффективное лечение больного с тромбозами стентов и тромбом левого желудочка, резистентного к терапии клопидогрелом и прасугрелом, новыми антикоагулянтами.

**Материалы и методы.** Пациент П.В., 53 лет, поступил в отделение кардиологии с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей, общую слабость, сердцебиение, уменьшение диуреза, повышение температуры тела. В анамнезе: трижды перенесенный инфаркт миокарда, коронарное стентирование с установлением 3 стентов с лекарственным покрытием, тромбозы стентов. Методом эхокардиографии (ЭхоКГ) в области хронической аневризмы левого желудочка был выявлен подвижный тромб общей площадью 11 см<sup>2</sup>.

**Результаты.** По данным ЭхоКГ, проведенной в динамике, на фоне терапии ривароксабаном отмечено уменьшение размеров тромба до 3,06 см<sup>2</sup>, после самовольно приостановленной антикоагулянтной терапии — последующее увеличение размера тромба до 9,25 см<sup>2</sup> и окончательный лизис тромба левого желудочка после приема 20 мг/сут ривароксабана в течение месяца.

**Заключение.** В данном клиническом наблюдении описан лизис тромба левого желудочка при приеме ривароксабана у больного с постинфарктным кардиосклерозом, тромбозами стентов, с резистентностью к терапии клопидогрелом и прасугрелом.

**Ключевые слова:** тромб левого желудочка, тромбоз стента, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, коронарное стентирование, хроническая сердечная недостаточность, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, ривароксан, прасугрел, клопидогрел, резистентность к клопидогрелу

DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-1-48-51

## A CASE OF EFFECTIVE ANTICOAGULANT THERAPY IN A PATIENT WITH CORONARY HEART DISEASE, CHRONIC HEART FAILURE, ATRIAL FIBRILLATION, AND LEFT VENTRICULAR THROMBOSIS

S.V. Shekoyan<sup>1</sup>, Z.T. Dzhndoyan<sup>2</sup>, A.S. Sisakyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>General and Invasive Cardiology Clinic, University Hospital One, Department of Emergency Cardiology, M. Geraci Erevan State Medical University; 60 Abovyana St., Erevan, 375025, Armenia;

<sup>2</sup>University Hospital One, Department of Therapy, Therapy Chair Two, M. Geraci Erevan State Medical University; 60 Abovyana St., Erevan, 375025, Armenia

**Objective:** to describe effective treatment in a patient with stent thromboses and a left ventricular (LV) thrombus resistant to therapy with the novel anticoagulants clopidogrel and prasugrel.

**Materials and methods.** Patient P.V., aged 53 years, was admitted to the Department of Cardiology with complaints of dyspnea, lower limb edema, general weakness, palpitation, reduced urine output, and elevated body temperature. His medical history showed myocardial infarction experienced three times, coronary stenting using 3 drug-eluting stents, and stent thromboses. Echocardiography (EchoCG) revealed a mobile thrombus with a total area of 11 cm<sup>2</sup> in the area of chronic LV aneurysm.

**Results.** According to the data of EchoCG conducted over time, there was a decrease in thrombus sizes to 3.06 cm<sup>2</sup> during rivaroxaban therapy, their subsequent increase up to 9.25 cm<sup>2</sup> after anticoagulant therapy that was discontinued without permission, and final lysis of a LV thrombus following the intake of rivaroxaban 20 mg/day during one month.

**Conclusion.** LV thrombus lysis in the rivaroxaban-treated patient with post-infarction cardiosclerosis and stent thromboses resistant to therapy with clopidogrel and prasugrel was described in this case.

**Key words:** left ventricular thrombus, stent thrombosis, myocardial infarction, post-infarction cardiosclerosis, coronary stenting, chronic heart failure, anticoagulant therapy, novel oral anticoagulants, rivaroxaban, prasugrel, clopidogrel, resistance to clopidogrel

## Введение

Повторные тромбозы стента, а также образование тромбов левого желудочка (ЛЖ) у больных с постинфарктным кардиосклерозом требуют определенной коррекции проводимой антикоагулянтной терапии. Наличие у пациентов хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса ЛЖ, как с синусовым ритмом, так и с мерцательной аритмией, значительно повышает риск тромбоэмболических осложнений [1–3] из-за склонности к гиперкоагуляции и повышенному тромбообразованию. Резистентность к клопидогрелу значительно повышает риск повторного инфаркта миокарда (ИМ) и тромбоза стента [4–7], что, создавая «порочный круг», ведет к дальнейшему прогрессированию ХСН. Альтернативной является терапия новыми оральными антикоагулянтами [8–12], эффективность которых на примере истории болезни конкретного пациента будет рассмотрена ниже.

## Описание случая

**Пациент П.В.**, 53 лет, в ноябре 2014 г. поступил в Клинику общей и инвазивной кардиологии Университетской больницы №1 с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей, общую слабость, сердцебиение, уменьшение диуреза, повышение температуры тела.

Из анамнеза известно о 3 перенесенных острых ИМ. В 2008 г. — ИМ с элевацией сегмента ST передне-перегородочно-верхушечной и нижней стенок ЛЖ (циркулярный инфаркт). Было проведено коронарное стентирование с установлением 3 стентов с лекарственным покрытием в проксимальном и дистальном сегментах передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и в ветви тупого края (ВТК).

В 2012 г. — острый повторный ИМ с элевацией сегмента ST передне-перегородочно-верхушечной и нижней стенок ЛЖ. Проведенная коронарография выявила тромбозы стентов проксимальной ПМЖА и ВТК, а также диффузные гемодинамически незначимые сужения правой коронарной артерии (ПКА). Был проведен интракоронарный тромболизис с последующей тромбаспирацией и начата антиагрегантная терапия комбинацией клопидогрела с аспирином: плавикс 150 мг/сут с последующим снижением дозы до 75 мг/сут в течение года, аспирин кардио 100 мг/сут.

В 2013 г. — острый повторный ИМ с элевацией сегмента ST передне-перегородочно-верхушечной стенки ЛЖ. Проведенная коронарография выявила престент-окклюзии (тромбоз участков коронарных артерий, находящихся выше стентов) проксимальной ПМЖА и ВТК. Была проведена тромбаспирация с последующей баллонной дилатацией проксимальной ПМЖА.

Выполнена агрегометрия и выявлена резистентность больного к клопидогрелу, после чего была назначена терапия комбинацией прасугрела с аспирином: прасугрел был назначен в нагрузочной дозе 60 мг/сут с последующим переходом на поддерживающую дозу 10 мг/сут, аспирин кардио — 100 мг/сут.

В анамнезе у больного резекция желудка после язвенного кровотечения, хронический панкреатит, жировой гепатоз, мочекаменная болезнь.

Постепенное ухудшение самочувствия больной отмечал в течение месяца, однако усиление сердцебиения, значительное нарастание одышки и периферических отеков наблюдались за неделю до поступления в стационар.

Наследственность не отягощена. Из вредных привычек пациент отмечает курение: в течение 25 лет в сутки выкуривает 20 сигарет.

**Объективные данные при поступлении.** Состояние больного средней тяжести. Сознание ясное. Телосложение нормостеническое. Имеются отеки нижних конечностей, распространяющиеся до уровня верхней трети голени. Аускультация легких: в нижних отделах левого легкого выслушивается крепитация, в правом легком ниже уровня VI ребра дыхание не проводится (там же перкуторно определяется притупление). Аускультация сердца: тоны сердца аритмичные, выслушивается систолический шум на верхушке и в точке выслушивания трехстворчатого клапана. Частота сердечных сокращений 120–130 уд/мин, артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, печень выступает из-под реберной дуги на 2 см. Селезенка и почки не пальпируются.

**Параклинические данные.** Клинический анализ крови: гемоглобин 103 г/л, эритроциты  $4,08 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты  $11,85 \times 10^9$ /л, тромбоциты  $354 \times 10^9$ /л, гематокрит 32,9 %.

Биохимический анализ крови: креатинин 79 мкмоль/л, мочевины 4,9 ммоль/л, общий холестерин 3,6 ммоль/л, общий билирубин при поступлении 43,3 мкмоль/л, при выписке 6,0 мкмоль/л, прямой билирубин при поступлении 31,2 мкмоль/л, при выписке 3,8 мкмоль/л, аспаратаминоминотрансфераза 18 Ед/л, аланинаминотрансфераза 16 Ед/л, глюкоза 5 ммоль/л, калий 4,09 ммоль/л.

Общий анализ мочи патологии не выявил.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 25,0–20,6–26,0–22,0 с (снижено), протромбиновое время 17,7–15,9–20,6 с (повышено), протромбиновый индекс 76,2–84,9–90,9–74,5 % (снижен), уровень фибриногена 433 мг/л (повышен).

Электрокардиография (ЭКГ): синусовый ритм 75–125 уд/мин. Смещение электрической оси сердца влево. Признаки гипертрофии ЛЖ. Патологический зу-

бец Q в отведениях II, III, aVF, полная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография (ЭхоКГ): левое предсердие увеличено до 4,2 см, конечный диастолический размер ЛЖ 6,2 см, конечный диастолический размер правого желудочка 4 см. Фракция выброса ЛЖ 25 %. Систолическая функция правого желудочка снижена. Нижняя полая вена расширена, при вдохе коллабирует меньше чем на 50 %. В области верхушки ЛЖ и межжелудочковой перегородки определяется аневризма с подвижным тромбом общей площадью 11 см<sup>2</sup>. Толщина межжелудочковой перегородки 1,3 см, задней стенки ЛЖ 1,2 см. Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Допплеровская ЭхоКГ: диастолическая дисфункция ЛЖ псевдонормального типа. Митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация III степени, систолическое давление легочной артерии 80 мм рт. ст. (рис. 1).

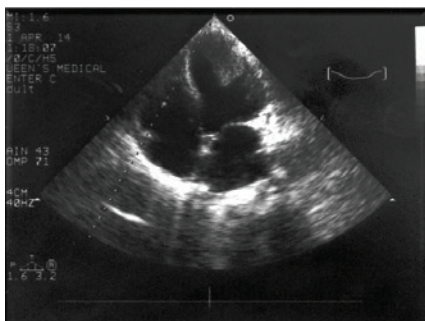


Рис. 1. ЭхоКГ, ноябрь 2014 г.: апикальная четырехкамерная позиция. Тромб площадью 11 см<sup>2</sup> в области верхушки ЛЖ

Рентгенография грудной клетки: левосторонний гидроторакс, правосторонняя застойная пневмония.

На основании жалоб больного, клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных был установлен диагноз: «Ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (ИМ в 2008, 2012, 2013 гг.). Коронарное стентирование в 2008 г. с установлением 3 стентов с лекарственным покрытием в проксимальном и дистальном сегментах ПМЖА и в ВТК; интракоронарный тромболитизис с последующей тромб-аспирацией проксимальной ПМЖА в 2012 г.; тромб-аспирация с последующей баллонной дилатацией проксимальной ПМЖА в 2013 г. Ишемическая кардиомиопатия. Хроническая аневризма ЛЖ. Подвижный тромб ЛЖ. Постоянная форма мерцания предсердий. Легочная гипертензия III степени. ХСН III стадии (IV функциональный класс по NYHA), декомпенсация. Левосторонний гидроторакс. Правосторонняя застойная нижнедолевая внебольничная пневмония. Анемия легкой степени тяжести».

Риск тромбоэмболии по шкале CHA2DS2-VASc – 2 балла. Оценка риска кровотечений по шкале HAS-BLED – 1 балл. Была выполнена левосторонняя плевральная пункция с удалением 1,7 л трансудата.

В стационаре было проведено следующее лечение: фондапаринукс 2,5 мг/сут с последующим переходом на варфарин 2,5–5,0–7,5 мг/сут, рамирил 2,5 мг/сут, фуросемид 80 мг/сут перорально и 40 мг/сут внутривенно, спиронолактон 50 мг/сут, карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, дигоксин 0,25 мг/сут, atorvastatin 20 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, ацетилцистеин 200 мг 3 раза в сутки, цефтриаксон 2 г/сут внутривенно, бромгексин 8 мг 3 раза в сутки.

Большой выписан из стационара с положительной динамикой: уменьшилась одышка до III функционального класса, регрессировали отеки нижних конечностей, нормализовалась температура тела, фибрилляция предсердий на ЭКГ сохранялась. После выписки рекомендована следующая терапия: карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки, рамирил 2,5 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, atorvastatin 20 мг/сут, дигоксин 0,25 мг/сут, ривароксабан 20 мг/сут.

Через месяц на фоне проведенной терапии самочувствие удовлетворительное, отеков нижних конечностей нет. Была повторно амбулаторно проведена ЭхоКГ, по данным которой выявлено уменьшение общей поверх-

ности тромба. Через месяц на фоне проведенной терапии самочувствие удовлетворительное, отеков нижних конечностей нет. Была повторно амбулаторно проведена ЭхоКГ, по данным которой выявлено уменьшение общей поверх-

ности тромба. Через месяц на фоне проведенной терапии самочувствие удовлетворительное, отеков нижних конечностей нет. Была повторно амбулаторно проведена ЭхоКГ, по данным которой выявлено уменьшение общей поверх-

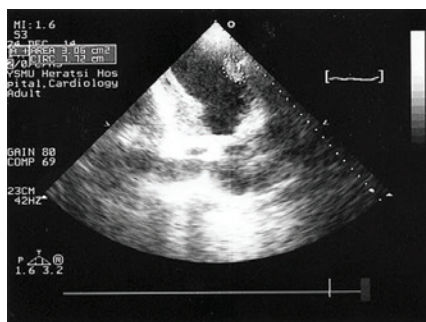


Рис. 2. ЭхоКГ, декабрь 2014 г.: апикальная двухкамерная позиция. Тромб в области верхушки ЛЖ площадью 3,06 см<sup>2</sup> (уменьшение размеров тромба на фоне приема 20 мг/сут ривароксабана)

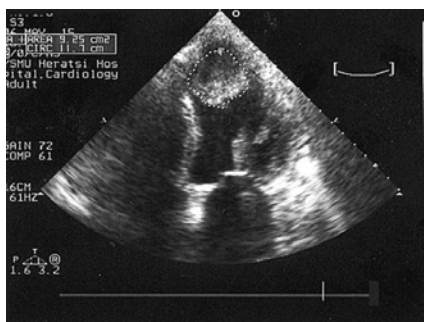


Рис. 3. ЭхоКГ, 6 мая 2015 г.: апикальная четырехкамерная позиция. Тромб в области верхушки ЛЖ площадью 9,25 см<sup>2</sup> (увеличение размеров тромба на фоне самостоятельного прерывания больным в течение 2 мес терапии ривароксабаном)

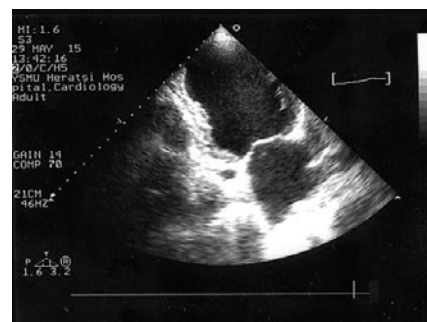


Рис. 4. ЭхоКГ, 29 мая 2015 г.: апикальная двухкамерная позиция. На фоне возобновления терапии 20 мг/сут ривароксабаном тромб в ЛЖ не обнаружен



ности тромба ЛЖ до 3,06 см<sup>2</sup> на фоне приема ривароксабана 20 мг/сут (рис. 2).

На очередной осмотр через 2 мес больной не явился, поэтому ЭхоКГ была проведена амбулаторно только через 5 мес. Пациент предъявлял жалобы на одышку как при физической нагрузке, так и в покое, быструю утомляемость, отеки обеих лодыжек. На ЭКГ было выявлено мерцание предсердий с частотой сердечных сокращений 85–110 уд/мин. Больной отметил, что в течение 2 мес не принимал ривароксабан. Проведенная ЭхоКГ выявила увеличение общей поверхности тромба ЛЖ до 9,25 см<sup>2</sup> (рис. 3).

Повторно была назначена терапия 20 мг/сут ривароксабаном; через месяц при проведении ЭхоКГ тромб ЛЖ не был обнаружен (рис. 4).

Больному было рекомендовано продолжить медикаментозную терапию по выбранной схеме, а также систематическое наблюдение у кардиолога с контролем ЭКГ и ЭхоКГ.

### Обсуждение

В описанном клиническом случае у пациента с ишемической болезнью сердца с повторными ИМ вследствие тромбозов стентов была выявлена резистентность к терапии клопидогрелом. По данным литературы, у пациентов после коронарной ангиопластики при назначении клопидогрела в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в общепринятых дозировках наблюдается резистентность к клопидогрелу

в 19,8 % случаев, к ацетилсалициловой кислоте — в 18,8 %, к обоим препаратам — в 9,2 %. Лишь у 71,5 % пациентов резистентность к препаратам не наблюдается [6]. Подобная резистентность к клопидогрелу значительно повышает риск повторных ИМ, а также тромбозов стентов, что и является «ахиллесовой пятой» современной антиагрегантной терапии [4–7]. В качестве альтернативы предлагалась терапия прасугрелом [8–12]. В описанном клиническом случае терапия прасугрелом у данного больного оказалась также неэффективной и привела к тромбозам стентов и образованию большого тромба в ЛЖ. Неэффективность лечения, а также наличие большого тромба ЛЖ у пациента с мерцательной аритмией указывали на необходимость назначения варфарина, однако применение препарата с постепенным повышением дозы до 7,5 мг в течение 10 дней не привело к динамике уровня протромбинового индекса коагулограммы.

В связи с этим была начата терапия 20 мг/сут ривароксабаном, на фоне применения которого была выявлена регрессия тромба, что подтвердили данные ЭхоКГ. Основанием для назначения ривароксабана послужили данные исследования ATLAS II, в котором у пациентов после перенесенного ИМ дополнительная терапия препаратом в течение 6 мес в комбинации с антиагрегантной терапией привела к снижению частоты тромбозов стентов и тромбоэмболических осложнений [13].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lip G. Y., Piotronikowski P., Andreotti F. et al. Thromboembolism and antithrombotic therapy for heart failure in sinus rhythm: an executive summary of a joint consensus document from the ESC Heart Failure Association and the ESC Working Group on Thrombosis. *Thromb Haemost* 2012; 108(6):1009–22.
2. Lee G. Y., Song Y. B., Hahn J. Y. et al. Anticoagulation in ischemic left ventricular aneurysm. *Mayo Clin Proc* 2015;90(4):441–9.
3. Cregler L. L. Antithrombotic therapy in left ventricular thrombosis and systemic embolism. *Am Heart J* 1992;123(4 Pt 2):1110–4.
4. Ray S. Clopidogrel resistance: the way forward. *Indian Heart J* 2014;66(5):530–4.
5. del Castillo-Carnevali H., Barrios Alonso V., Zamorano Gómez J. L. Antiplatelet therapy: resistance to traditional antiaggregation drugs and role of new antiplatelet agents. *Med Clin (Barc)* 2014;143(5):222–9.
6. Uzun F., Biyik I., Akturk I. F. et al. Antiplatelet resistance and the role of associated variables in stable patients treated with stenting. *Postepy Kardiol Interwencyjnej* 2015;11(1):19–25.
7. Oikonomou E., Papageorgiou N., Papaioannou S. et al. Genetic testing and antiplatelet treatment: Still way to go? *Int J Cardiol* 2015;187:63–5.
8. Kastrati A. New anti-platelet agents: the end of resistance? *Thromb Res* 2012;130 Suppl 1: S53–5.
9. Ahmad S., Storey R. F. Development and clinical use of prasugrel and ticagrelor. *Curr Pharm Des* 2012;18(33):5240–60.
10. Varenhorst C., James S. Which antiplatelet agent for whom? Which patient populations benefit most from novel antiplatelet agents (ticagrelor, prasugrel)? *Curr Cardiol Rep* 2012;14(4):486–92.
11. Metzger A., Nagaraj T. New Oral Anticoagulants: Clinical Parameters and Uses in Practice. *Consult Pharm* 2015; 30(6):329–45.
12. Nakasuka K., Ito S., Noda T. et al. Resolution of left ventricular thrombus secondary to tachycardia-induced heart failure with rivaroxaban. *Case Rep Med* 2014;2014:814524.
13. Mega J. L., Braunwald E., Wiviott S. D. et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366(1):9–19.