

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Частина 2. Можливості лікування *

О.І. Іркін, Д.О. Білий

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Попри давню проблему внутрішньопорожнинного тромбоутворення питання його лікування і сьогодні досить складне для будь-якого клініциста. На початку лікування перед лікарем постає вибір, якому з антикоагулянтів надати перевагу. Помилки щодо вибору препарату та його дозування збільшують ризик у хворого, з одного боку, виникнення кровотечі, а, з другого боку, ризик розвитку ускладнень за наявності тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Стаття присвячена проблемі тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка з огляду на аналіз даних реєстрів, метааналізів, пілотних та рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень.

Ключові слова: тромбоутворення, антикоагулянти, антагоністи вітаміну К, нові оральні антикоагулянти, резольуція тромбу.

Роль прямих пероральних антикоагулянтів та антагоністів вітаміну К

Дані про використання прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для лікування тромбу в лівому шлуночку (ЛШ) досить обмежені. Попри практичні переваги ПОАК за наявності тромбу в ЛШ (передбачуване дозування, відсутність необхідності регулярного моніторингу) їх не можна рекомендувати замість варфарину через відсутність доказів того, що вони запобігають системній емболії (рис. 1).

Якщо застосовувати ПОАК, то передусім потрібно визначити їхню дозу: доза, необхідна для запобігання тромбу при фібриляції передсердь (ФП), відрізняється від дози, призначеної для лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ). Залежно від використовуваного ПОАК ці дози можуть бути різними. Наприклад, у США дабігатран у дозі 150 мг двічі на день показаний і для ФП, і для ВТЕ, доза ривароксабану для ФП становить 20 мг на добу, для ВТЕ – 15 мг двічі на день протягом 21

дня, згодом 20 мг на добу. Хоча використовувати дозу для лікування ВТЕ було б інтуїтивно, оскільки тромб уже є, однак не відомо, як така доза вплине на розвиток кровотечі, особливо в умовах подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ). Рандомізовані контрольовані дослідження можуть бути оптимальними, проте потенційні реєстри можуть бути кориснішими у визначенні ефективності та безпечності ПОАК для визначення кількості хворих, яких необхідно пролікувати. Саме тому варфарин є кращим препаратом, доки такі дані не будуть доступні.

Поєднання оральних антикоагулянтів та ПАТТ підвищує ризик кровотечі. Оптимальна тривалість такої потрібної антитромбоцитарної терапії невідома, і треба зважати на відносні ризики кровотечі та тромбозу стента. Підвищення ризику кровотечі – неминучий наслідок проведення терапії антикоагулянтом у комбінації з антитромбоцитарною терапією. Про це написав у 1996 р. Е.М. Hylek, втім зауваживши, що застосування антикоагулянта призводить до однієї великої кровотечі, але при цьому вдається запобігти

* Частина 1 опублікована в номері 5–6 за 2022 р.

Тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Частина 2. Можливості лікування *

О.І. Іркін, Д.О. Білий

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Попри давню проблему внутрішньопорожнинного тромбоутворення питання його лікування і сьогодні досить складне для будь-якого клініциста. На початку лікування перед лікарем постає вибір, якому з антикоагулянтів надати перевагу. Помилки щодо вибору препарату та його дозування збільшують ризик у хворого, з одного боку, виникнення кровотечі, а, з другого боку, ризик розвитку ускладнень за наявності тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка. Стаття присвячена проблемі тромбоутворення в порожнині лівого шлуночка з огляду на аналіз даних реєстрів, метааналізів, пілотних та рандомізованих багатоцентрових клінічних досліджень.

Ключові слова: тромбоутворення, антикоагулянти, антагоністи вітаміну К, нові оральні антикоагулянти, резольюція тромбу.

Роль прямих пероральних антикоагулянтів та антагоністів вітаміну К

Дані про використання прямих оральних антикоагулянтів (ПОАК) для лікування тромбу в лівому шлуночку (ЛШ) досить обмежені. Попри практичні переваги ПОАК за наявності тромбу в ЛШ (передбачуване дозування, відсутність необхідності регулярного моніторингу) їх не можна рекомендувати замість варфарину через відсутність доказів того, що вони запобігають системній емболії (рис. 1).

Якщо застосовувати ПОАК, то передусім потрібно визначити їхню дозу: доза, необхідна для запобігання тромбу при фібриляції передсердь (ФП), відрізняється від дози, призначеної для лікування венозної тромбоемболії (ВТЕ). Залежно від використовуваного ПОАК ці дози можуть бути різними. Наприклад, у США дабігатран у дозі 150 мг двічі на день показаний і для ФП, і для ВТЕ, доза ривароксабану для ФП становить 20 мг на добу, для ВТЕ – 15 мг двічі на день протягом 21

дня, згодом 20 мг на добу. Хоча використовувати дозу для лікування ВТЕ було б інтуїтивно, оскільки тромб уже є, однак не відомо, як така доза вплине на розвиток кровотечі, особливо в умовах подвійної антитромбоцитарної терапії (ПАТТ). Рандомізовані контрольовані дослідження можуть бути оптимальними, проте потенційні реєстри можуть бути кориснішими у визначенні ефективності та безпечності ПОАК для визначення кількості хворих, яких необхідно пролікувати. Саме тому варфарин є кращим препаратом, доки такі дані не будуть доступні.

Поєднання оральних антикоагулянтів та ПАТТ підвищує ризик кровотечі. Оптимальна тривалість такої потрібної антитромбоцитарної терапії невідома, і треба зважати на відносні ризики кровотечі та тромбозу стента. Підвищення ризику кровотечі – неминучий наслідок проведення терапії антикоагулянтам у комбінації з антитромбоцитарною терапією. Про це написав у 1996 р. Е.М. Hylek, втім зауваживши, що застосування антикоагулянта призводить до однієї великої кровотечі, але при цьому вдається запобігти

* Частина 1 опублікована в номері 5–6 за 2022 р.

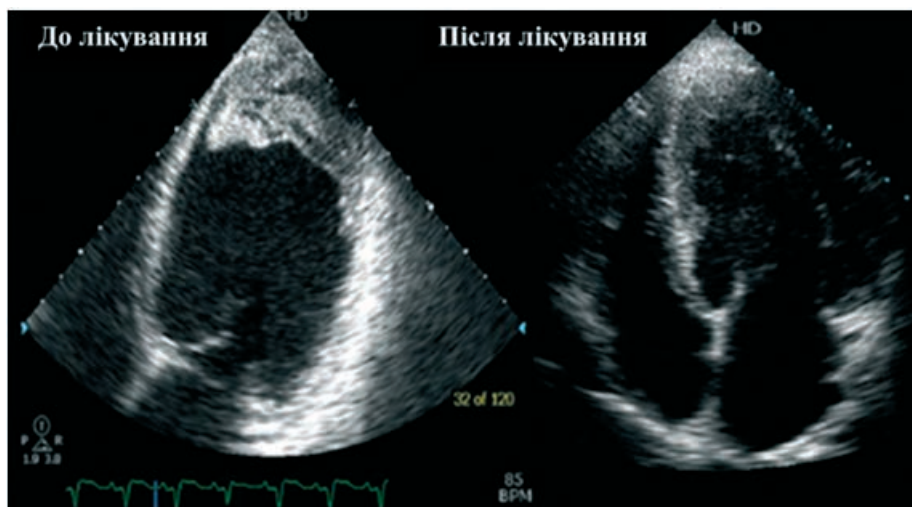


Рис. 1. Приклад резолуції тромбу в ЛШ.

розвитку десяти інсультів [8]. Для того щоб мінімізувати виникнення кровотечі, насамперед потрібно призначати оптимальні дози препаратів. При застосуванні антагоніста вітаміну К (АВК) необхідно підтримувати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0–3,0, хоча в багатьох рекомендаціях у контексті використання потрібної терапії вказують 2,0–2,5. Однак утримати «терапевтичне вікно» дуже складно, тим більше, що це треба робити як мінімум 70 % часу. Якщо йдеться про ПОАК, то для кожного препарату є свій протокол призначення повної або зниженої дози.

Питання застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ залишається відкритим. Якщо в попередніх рекомендаціях зазначено, що потрібно призначити АВК, у чинних рекомендаціях показана терапія антикоагулянтном без уточнення групи препаратів (рис. 2).

У пацієнтів із тромбозом ЛШ варто розглянути терапію антикоагулянтном протягом 6 місяців, з повторним проведенням візуалізації.

Ми маємо багато прикладів застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ з резолуцією тромбу більш як 80–90 % залежно від терміну лікування [6].

Водночас були проведені дослідження, в яких застосування ПОАК було не менш ефективним, ніж використання АВК. Не виявлено відмінностей у застосуванні ПОАК і АВК щодо запобігання системній емболії та щодо частоти розвитку кровотеч (рис. 3) [6, 10, 14].

Найбільш масштабне дослідження охоплювало 514 пацієнтів (379 чоловіків; середній вік [SD], 58,4 року) з тромбами в ЛШ: 300 осіб отримували варфарин, 185 – ПОАК (64 пацієнти перейшли з групи в групу, тобто змінили лікування з АВК на ПОАК і навпаки). Середній період спостереження

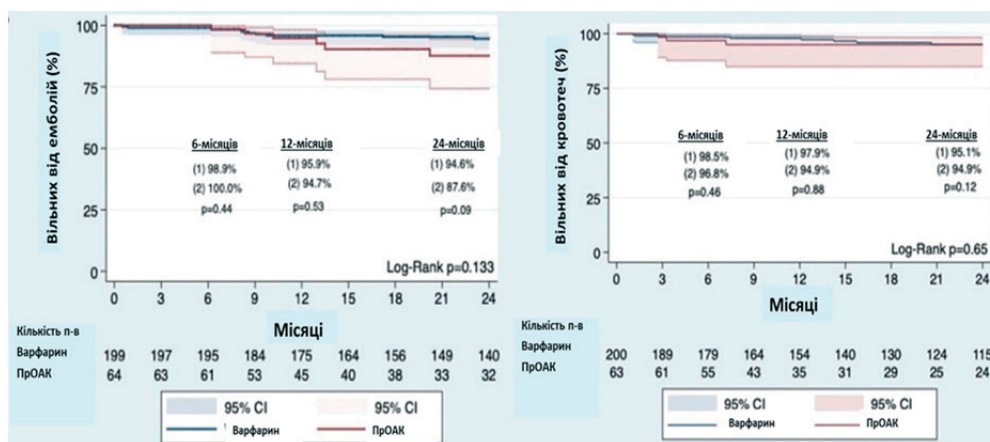


Рис. 2. Зіставлення ефективності варфарину та ПОАК щодо резолуції тромбу в порожнині ЛШ. (За А.М. Fleddermann і співавт. [6]).

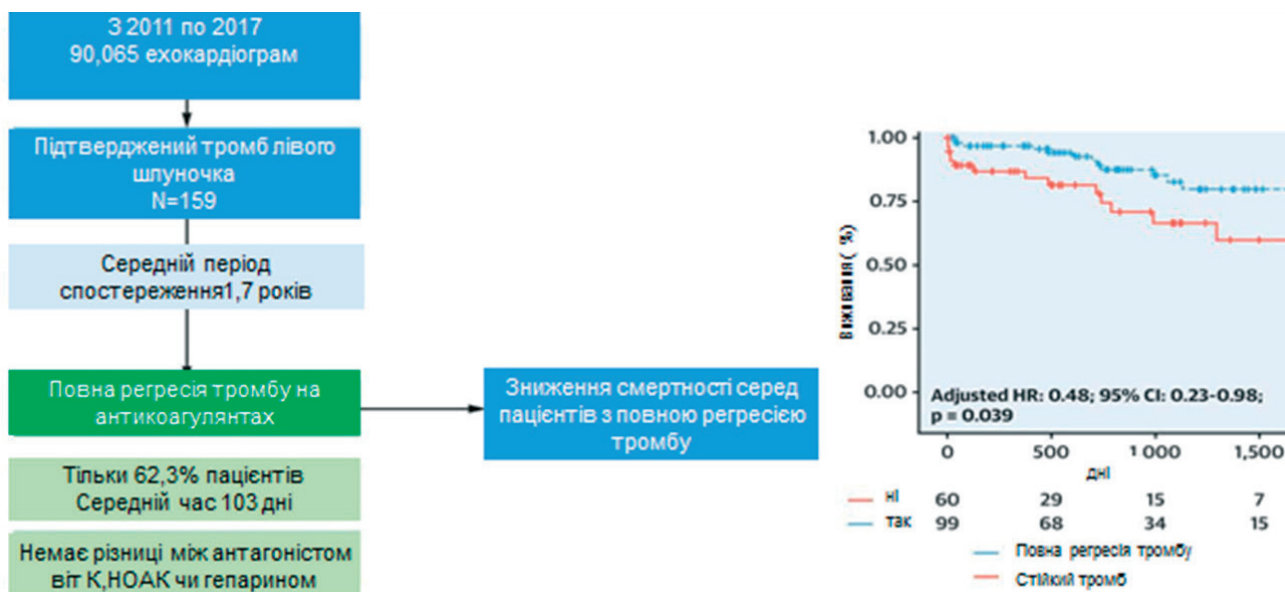


Рис. 3. Клінічні результати, пов'язані з тромбом у ЛШ та впливом повної регресії тромбу на прогноз. (За B. Lattuca і співавт. [10]).

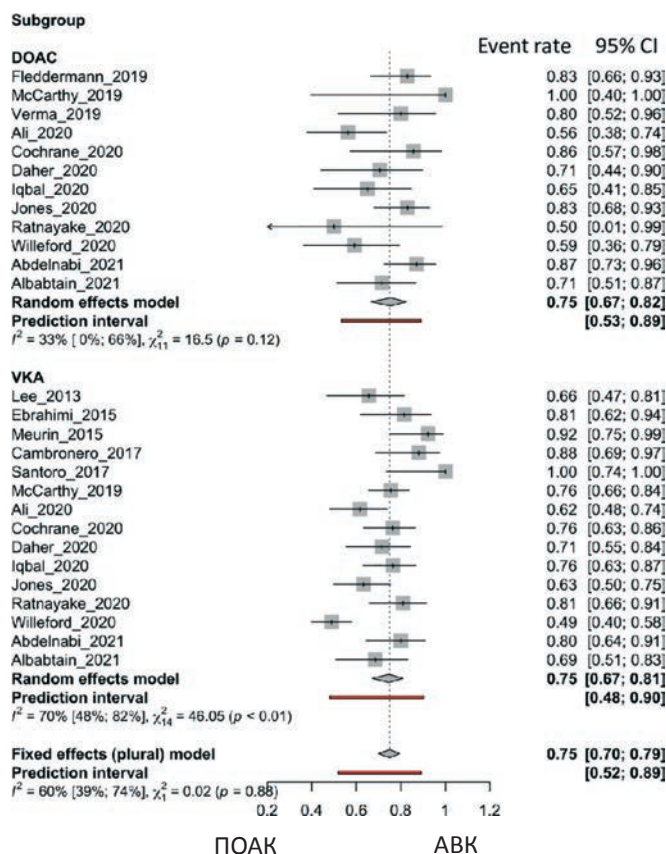


Рис. 4. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на швидкість розсмоктування тромбу в ЛШ. (За T. Kitano і співавт. [16]).

в пацієнтів становив 351 день (міжквартильний діапазон 51–866 днів). Згідно з невідрегульованим аналізом, в якому порівнювали застосування ПОАК і варфарину, ПОАК призводило до збільшення смертності (відношення ризиків [ВР] 2,71; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,31–5,57; $p=0,01$) та попереднього ризику серцево-судинної емболії (ССЕ) (ВР 2,13; 95 % ДІ 1,22–3,72; $p=0,01$). За результатами багатофакторного аналізу, терапія антикоагулянтами із застосуванням ПОАК проти варфарину також призвела до збільшення смертності (ВР 2,64; 95 % ДІ 1,28–5,43; $p=0,01$), ризик розвитку ССЕ (ВР 2,07; 95 % ДІ 1,17–3,66; $p=0,01$) залишався значно більшим. У цьому багатоцентровому когортному дослідженні стратегії антикоагулянтної терапії тромбоутворення в ЛШ лікування ПОАК було пов'язане з вищим ризиком ССЕ порівняно з використанням варфарину, навіть після коригування інших факторів. Ці результати ставлять під сумнів припущення про еквівалентність ПОАК і варфарину для тромбів у ЛШ та підкреслюють необхідність проспективних рандомізованих клінічних досліджень для визначення найефективніших стратегій лікування тромбів у ЛШ [2, 4, 5].

Треба підкреслити, що на сьогодні проведено кілька метааналізів, які охоплювали пацієнтів з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Кількість досліджень уже досягла рівня можливості проведення метааналізу. Дані пілотних досліджень свідчать, що використання ПОАК і АВК однаково впливає як на рівень резолуції тромбу в порожнині ЛШ, так і на ризик будь-якої емболії та розвитку

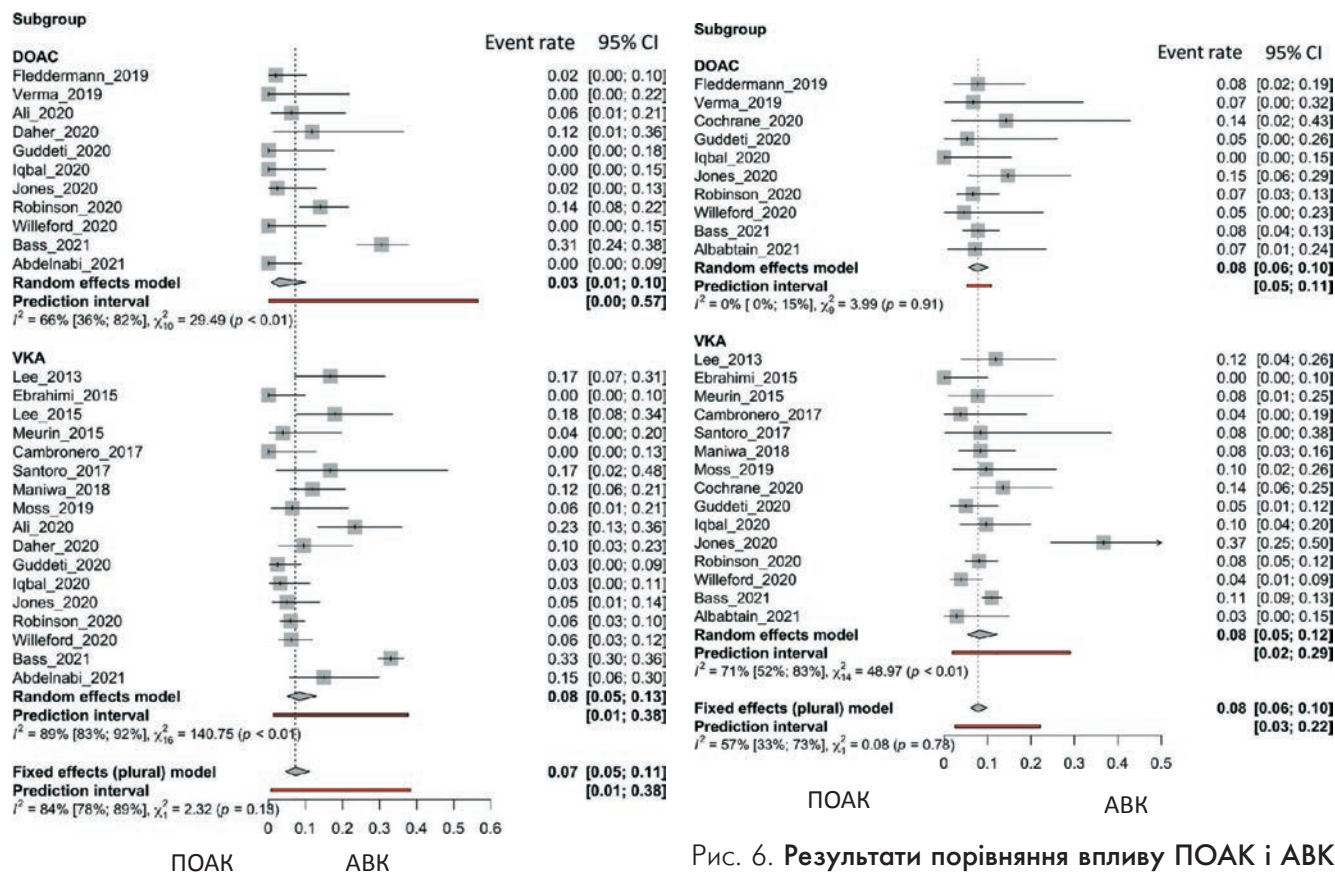


Рис. 5. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку тромбоемболії. (За Т. Kitano і співавт. [16]).

великої кровотечі. Результати досліджень доводять, що при лікуванні тромбоемболії в порожнині ЛШ застосування АВК не має переваги над ПОАК, тому антикоагулянтна терапія тромбозу в порожнині ЛШ може проводитися як з АВК, так і ПОАК (рис. 4–6) [3, 9, 11, 13, 16].

Відомо, що було закінчено тільки два багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідження. Одне з них – порівняльне дослідження з пероральним антикоагулянтом у хворих з тромбом у ЛШ (Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi – No-LVT Trial) – закінчене в травні 2020 року. Рандомізовано 79 пацієнтів у 5 центрах в Єгипті та Болгарії. Загалом дві групи були зіставні за базовими характеристиками. Повну резольцію тромбу в ЛШ спостерігали через 1, 3 і 6 місяців відповідно у 28; 30 і 34 (71,79; 76,92 і 87,17 %) пацієнтів з 39 пацієнтів у групі ривароксабану та у 19; 27 та 32 (47,5; 67,5 і 80 %) з 40 пацієнтів у групі варфарину (критерій хі-квадрат відповідно 0,03; 0,35 і 0,39). Узагальнена оцінка порівняння для повторних результатів вимірювань показала, що через 1 місяць резольція тромбу в ЛШ у групі ривароксабану була значно

Рис. 6. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку кровотечі. (За Т. Kitano і співавт. [16]).

вищою, ніж у групі варфарину (відношення шансів 2,813; $p=0,03$). Системних тромбоемболічних явищ не спостерігали в групі ривароксабану, тоді як 2 (5 %) події відзначали в групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,25$). Композиційні емболічні події були нульовими в групі ривароксабану проти 6 (15 %) у групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,01$). Велика кровотеча виникла у 2 (5,1 %) пацієнтів у групі ривароксабану та в 6 (15 %) пацієнтів у групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,11$) (рис. 7). Важливо відзначити, що 75 % кровотеч виникали в пацієнтів, яким проводили ПАТТ [1].

Ще одне проспективне багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular Thrombus («Апіксабан проти варфарину в пацієнтів з тромбом у ЛШ») закінчене в травні 2021 р. Метою дослідження було порівняти ефективність апіксабану і варфарину в лікуванні тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда. Тромб повністю «розчинився» у 14 із 15 пацієнтів у групі варфарину та у 16 із 17 пацієнтів у групі апіксабану (різниця статистично не значуща). У двох пацієнтів групи варфарину була велика кровотеча, тоді як у групі апіксабану

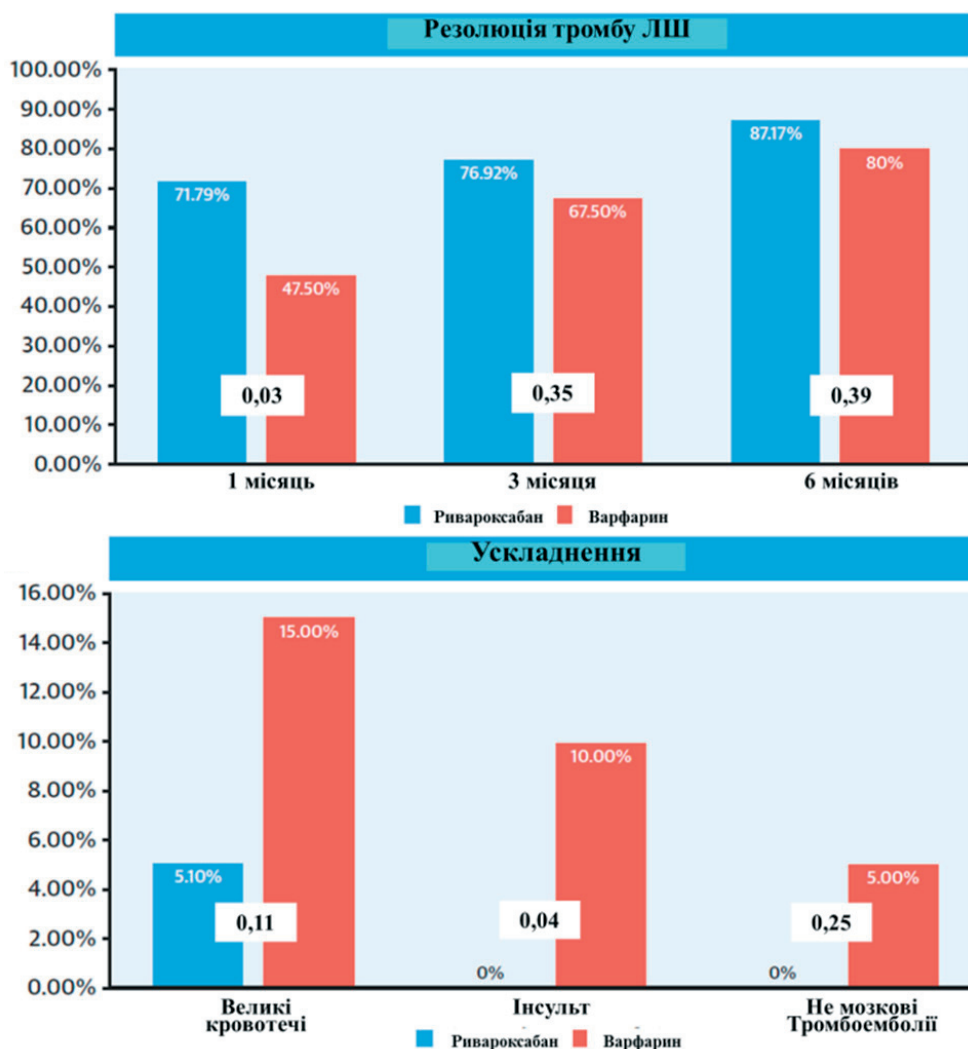


Рис. 7. Порівняння ефективності та безпечності використання варфарину і ривароксабану для лікування тромбозу порожнини ЛШ. (За М. Abdelnabi і співавт. [1]).

не було зафіксовано жодних серйозних кровотеч. Зареєстровано один інсульт у групі варфарину та одну смерть у групі апіксабану.

Дослідження свідчить про те, що апіксабан за ефективністю не поступається варфарину в лікуванні пацієнтів із тромбом в ЛШ після гострого інфаркту міокарда [15].

До грудня 2022 р. тривало дослідження Treatment of Post-STEMI Left Ventricular Thrombus With Optimized Anticoagulant («Лікування тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST оптимізованим антикоагулянтном»), в якому порівнюється використання 15 мг ривароксабану й антитромбоцитарної терапії та варфарину у хворих

з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та наявністю тромбу в порожнині ЛШ [7].

У більшості метааналізів та невеликих багаточентрових дослідженнях не показано статистично значущої переваги АВК (варфарину) або будь-якого ПОАК як щодо запобігання тромботичним ускладненням, так і щодо ризику розвитку кровотеч у хворих з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Отже, очікують результатів проспективного багаточентрового рандомізованого клінічного дослідження з великою кількістю залучених пацієнтів та статистично значущою доказову базу, яка могла б доповнити рекомендації з лікування тромбозу порожнини лівого шлуночка [12].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи, огляд літератури – О.І.; написання статті – О.І., Д.Б.

Література

1. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M, Eshak N, Abdelkarim O, Badran H, Almaghraby A. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *J Amer Coll Cardiol*. 2021;77(12):1590-2. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
2. Abdullah Al-Abcha, Khader Herzallah, Yehia Saleh, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):435-41. DOI:10.1007/s40256-020-00458-2.
3. Angkawipa Trongtorsak, Sittinun Thangjui, Jakrin Kewcharoen, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2021;76(9):933-42. DOI:10.1080/00015385.2020.1858538.
4. Camilli M, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for the treatment of left ventricular thrombosis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2021;23;7(3):e21-e25. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa134.
5. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis. J* 2021;19:7. DOI: 10.1186/s12959-021-00259-w.
6. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124,367–72. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.05.009
7. He J, Ge H, Dong JX, Zhang W, et al. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial). *Ann Transl Med*. 2020;8(6):392. DOI:10.21037/atm.2020.02.117
8. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540-6. DOI:10.1056/NEJM199608223350802.
9. Kazuhiko Kido, Yasir Abdul Ghaffar, James C Lee, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One*. 2021;4;16(6):e0252549. DOI:10.1371/journal.pone.0252549.
10. Lattuca B, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *Am Coll Cardiology*. 2020;75(14):1676-85. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.057.
11. Makrides CA. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;217843. DOI:10.1136/bcr-2016-217843.
12. Mir T, Sattar Y, BinAttique H, et al. Meta-Analysis of direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonist for left ventricle thrombus. *Cardiovascular Revascular. Med*. 2022;35:141-6. DOI:10.1016/j.carrev.2021.03.001.
13. Nso Nso, Kelechi E, et al. Direct Oral Anticoagulants (DOAC) versus Warfarin for the Treatment of Left Ventricular Thrombus (LVT) in Patients With or Without Cardiorenal Comorbidities, Including CKD (Chronic Kidney Disease) and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021;144:A12654. DOI:10.1177/1060028020975111.
14. Robinson AA, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020;5:685–92. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0652.
15. Ronny Alcalai, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(5):398-404. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab057.
16. Tetsuji Kitano, Yosuke Nabeshima, Masaharu Kataoka, Masaaki Takeuchi. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;26;16(7):e0255280. DOI:10.1371/journal.pone.0255280.

Thrombosis in the left ventricular cavity. Part 2. Treatment options

O.I. Irkin, D.O. Bilyi

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Despite the long-standing problem of intracavitary thrombus formation, the question of treatment is still quite difficult for any clinician who encounters it. The doctor always has the choice of which of the anticoagulants to give preference to, when starting the treatment of blood clots. Errors in the selection of the drug and dosage cause a high risk of bleeding in the patient and on the other hand the risk of developing complications in the presence of thrombus formation in the left ventricular cavity.

Therefore, in our review, we decided to draw the attention of doctors to this problem by referring to and analyzing data from registries, meta-analyses, pilot and randomized multicenter clinical trials.

Key words: thrombosis, anticoagulants, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, thrombus resolution.

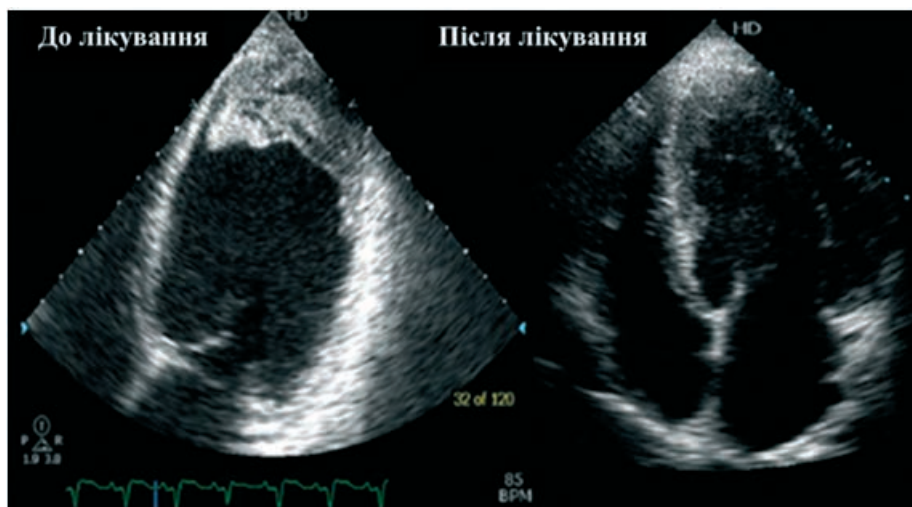


Рис. 1. Приклад резолуції тромбу в ЛШ.

розвитку десяти інсультів [8]. Для того щоб мінімізувати виникнення кровотечі, насамперед потрібно призначати оптимальні дози препаратів. При застосуванні антагоніста вітаміну К (АВК) необхідно підтримувати міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у межах 2,0–3,0, хоча в багатьох рекомендаціях у контексті використання потрібної терапії вказують 2,0–2,5. Однак утримати «терапевтичне вікно» дуже складно, тим більше, що це треба робити як мінімум 70 % часу. Якщо йдеться про ПОАК, то для кожного препарату є свій протокол призначення повної або зниженої дози.

Питання застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ залишається відкритим. Якщо в попередніх рекомендаціях зазначено, що потрібно призначити АВК, у чинних рекомендаціях показана терапія антикоагулянтном без уточнення групи препаратів (рис. 2).

У пацієнтів із тромбозом ЛШ варто розглянути терапію антикоагулянтном протягом 6 місяців, з повторним проведенням візуалізації.

Ми маємо багато прикладів застосування ПОАК при тромбоутворенні в порожнині ЛШ з резолуцією тромбу більш як 80–90 % залежно від терміну лікування [6].

Водночас були проведені дослідження, в яких застосування ПОАК було не менш ефективним, ніж використання АВК. Не виявлено відмінностей у застосуванні ПОАК і АВК щодо запобігання системній емболії та щодо частоти розвитку кровотеч (рис. 3) [6, 10, 14].

Найбільш масштабне дослідження охоплювало 514 пацієнтів (379 чоловіків; середній вік [SD], 58,4 року) з тромбами в ЛШ: 300 осіб отримували варфарин, 185 – ПОАК (64 пацієнти перейшли з групи в групу, тобто змінили лікування з АВК на ПОАК і навпаки). Середній період спостереження

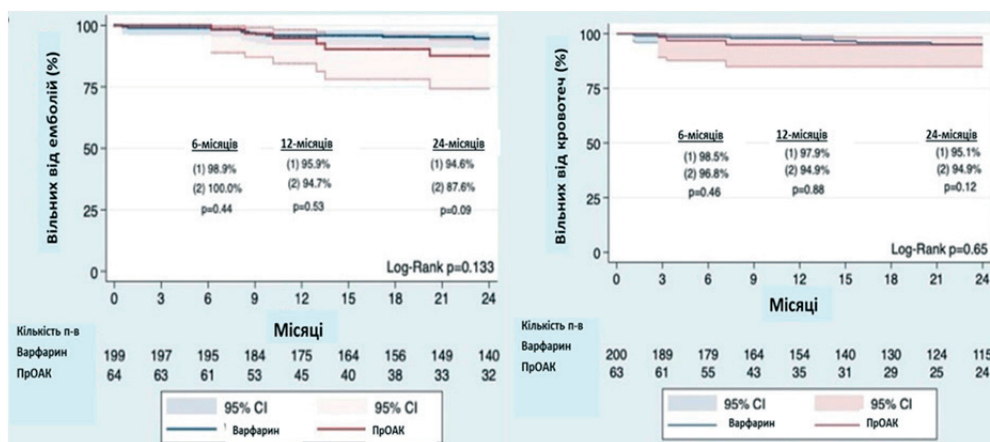


Рис. 2. Зіставлення ефективності варфарину та ПОАК щодо резолуції тромбу в порожнині ЛШ. (За А.М. Fleddermann і співавт. [6]).

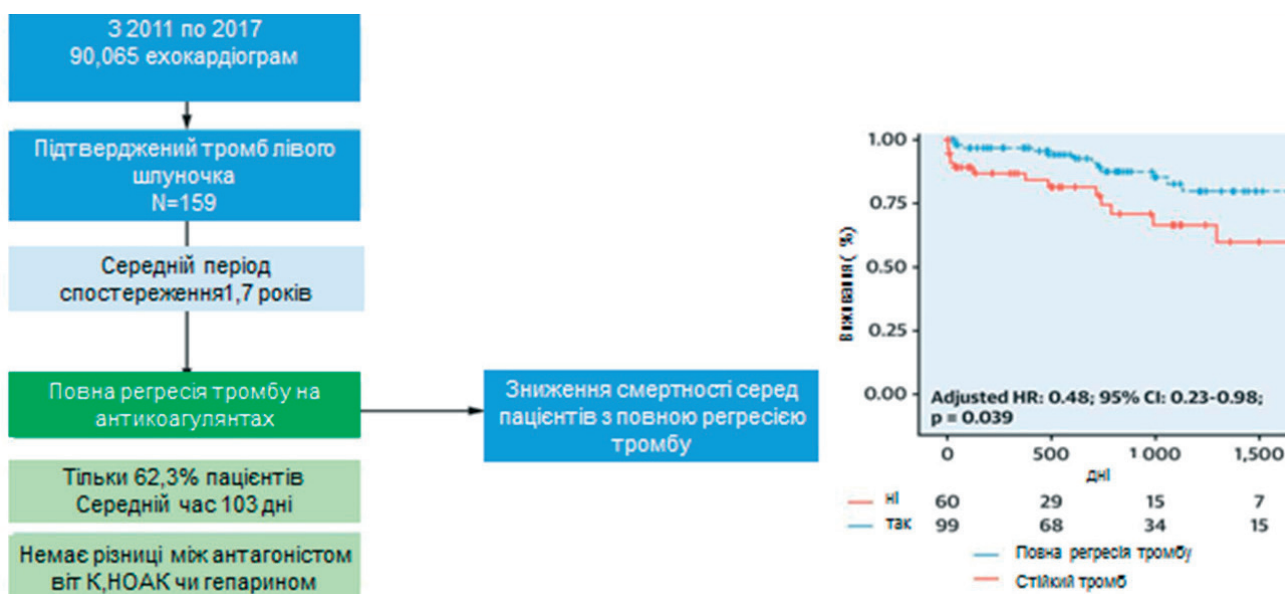


Рис. 3. Клінічні результати, пов'язані з тромбом у ЛШ та впливом повної регресії тромбу на прогноз. (За B. Lattuca і співавт. [10]).

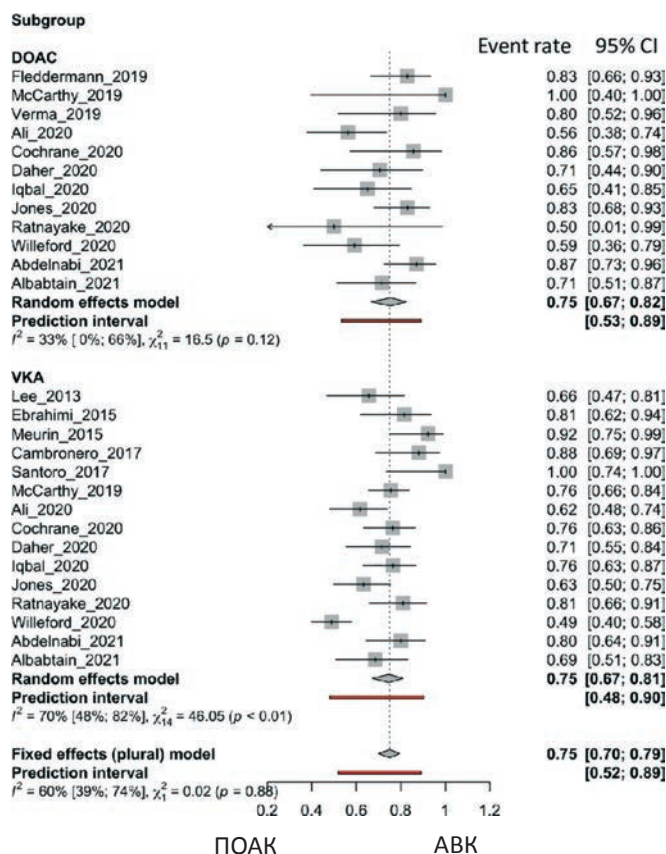


Рис. 4. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на швидкість розсмоктування тромбу в ЛШ. (За T. Kitano і співавт. [16]).

в пацієнтів становив 351 день (міжквартильний діапазон 51–866 днів). Згідно з невідрегульованим аналізом, в якому порівнювали застосування ПОАК і варфарину, ПОАК призводило до збільшення смертності (відношення ризиків [ВР] 2,71; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,31–5,57; $p=0,01$) та попереднього ризику серцево-судинної емболії (ССЕ) (ВР 2,13; 95 % ДІ 1,22–3,72; $p=0,01$). За результатами багатофакторного аналізу, терапія антикоагулянтами із застосуванням ПОАК проти варфарину також призвела до збільшення смертності (ВР 2,64; 95 % ДІ 1,28–5,43; $p=0,01$), ризик розвитку ССЕ (ВР 2,07; 95 % ДІ 1,17–3,66; $p=0,01$) залишався значно більшим. У цьому багатоцентровому когортному дослідженні стратегії антикоагулянтної терапії тромбоутворення в ЛШ лікування ПОАК було пов'язане з вищим ризиком ССЕ порівняно з використанням варфарину, навіть після коригування інших факторів. Ці результати ставлять під сумнів припущення про еквівалентність ПОАК і варфарину для тромбів у ЛШ та підкреслюють необхідність проспективних рандомізованих клінічних досліджень для визначення найефективніших стратегій лікування тромбів у ЛШ [2, 4, 5].

Треба підкреслити, що на сьогодні проведено кілька метааналізів, які охоплювали пацієнтів з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Кількість досліджень уже досягла рівня можливості проведення метааналізу. Дані пілотних досліджень свідчать, що використання ПОАК і АВК однаково впливає як на рівень резолуції тромбу в порожнині ЛШ, так і на ризик будь-якої емболії та розвитку

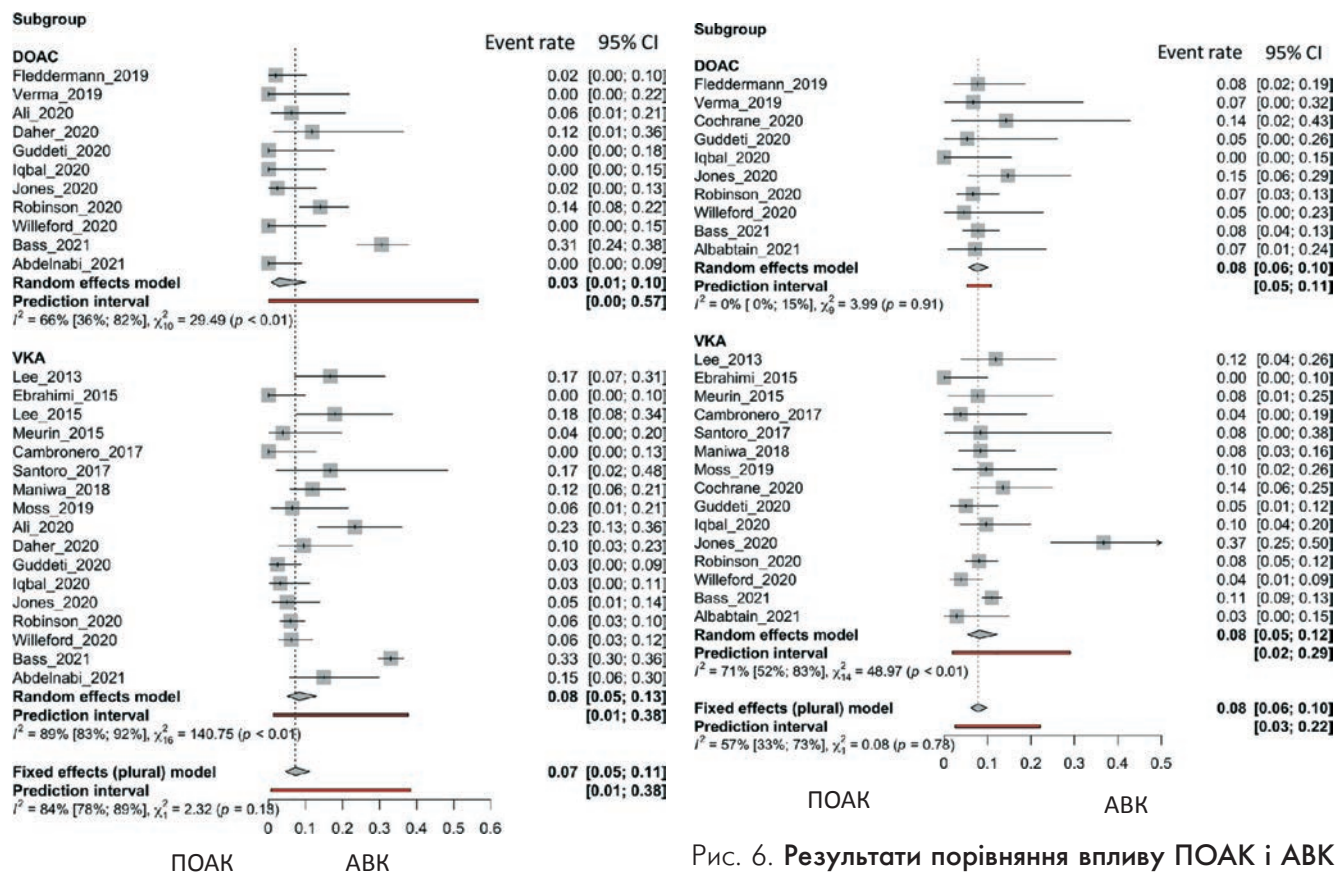


Рис. 5. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку тромбоемболії. (За Т. Kitano і співавт. [16]).

великої кровотечі. Результати досліджень доводять, що при лікуванні тромбоемболії в порожнині ЛШ застосування АВК не має переваги над ПОАК, тому антикоагулянтна терапія тромбозу в порожнині ЛШ може проводитися як з АВК, так і ПОАК (рис. 4–6) [3, 9, 11, 13, 16].

Відомо, що було закінчено тільки два багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідження. Одне з них – порівняльне дослідження з пероральним антикоагулянтом у хворих з тромбом у ЛШ (Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi – No-LVT Trial) – закінчене в травні 2020 року. Рандомізовано 79 пацієнтів у 5 центрах в Єгипті та Болгарії. Загалом дві групи були зіставні за базовими характеристиками. Повну резольцію тромбу в ЛШ спостерігали через 1, 3 і 6 місяців відповідно у 28; 30 і 34 (71,79; 76,92 і 87,17 %) пацієнтів з 39 пацієнтів у групі ривароксабану та у 19; 27 та 32 (47,5; 67,5 і 80 %) з 40 пацієнтів у групі варфарину (критерій хі-квадрат відповідно 0,03; 0,35 і 0,39). Узагальнена оцінка порівняння для повторних результатів вимірювань показала, що через 1 місяць резольція тромбу в ЛШ у групі ривароксабану була значно

Рис. 6. Результати порівняння впливу ПОАК і АВК на частоту розвитку кровотечі. (За Т. Kitano і співавт. [16]).

вищою, ніж у групі варфарину (відношення шансів 2,813; $p=0,03$). Системних тромбоемболічних явищ не спостерігали в групі ривароксабану, тоді як 2 (5 %) події відзначали в групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,25$). Композиційні емболічні події були нульовими в групі ривароксабану проти 6 (15 %) у групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,01$). Велика кровотеча виникла у 2 (5,1 %) пацієнтів у групі ривароксабану та у 6 (15 %) пацієнтів у групі варфарину (точний тест Фішера $p=0,11$) (рис. 7). Важливо відзначити, що 75 % кровотеч виникали в пацієнтів, яким проводили ПАТТ [1].

Ще одне проспективне багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular Thrombus («Апіксабан проти варфарину в пацієнтів з тромбом у ЛШ») закінчене в травні 2021 р. Метою дослідження було порівняти ефективність апіксабану і варфарину в лікуванні тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда. Тромб повністю «розчинився» у 14 із 15 пацієнтів у групі варфарину та у 16 із 17 пацієнтів у групі апіксабану (різниця статистично не значуща). У двох пацієнтів групи варфарину була велика кровотеча, тоді як у групі апіксабану

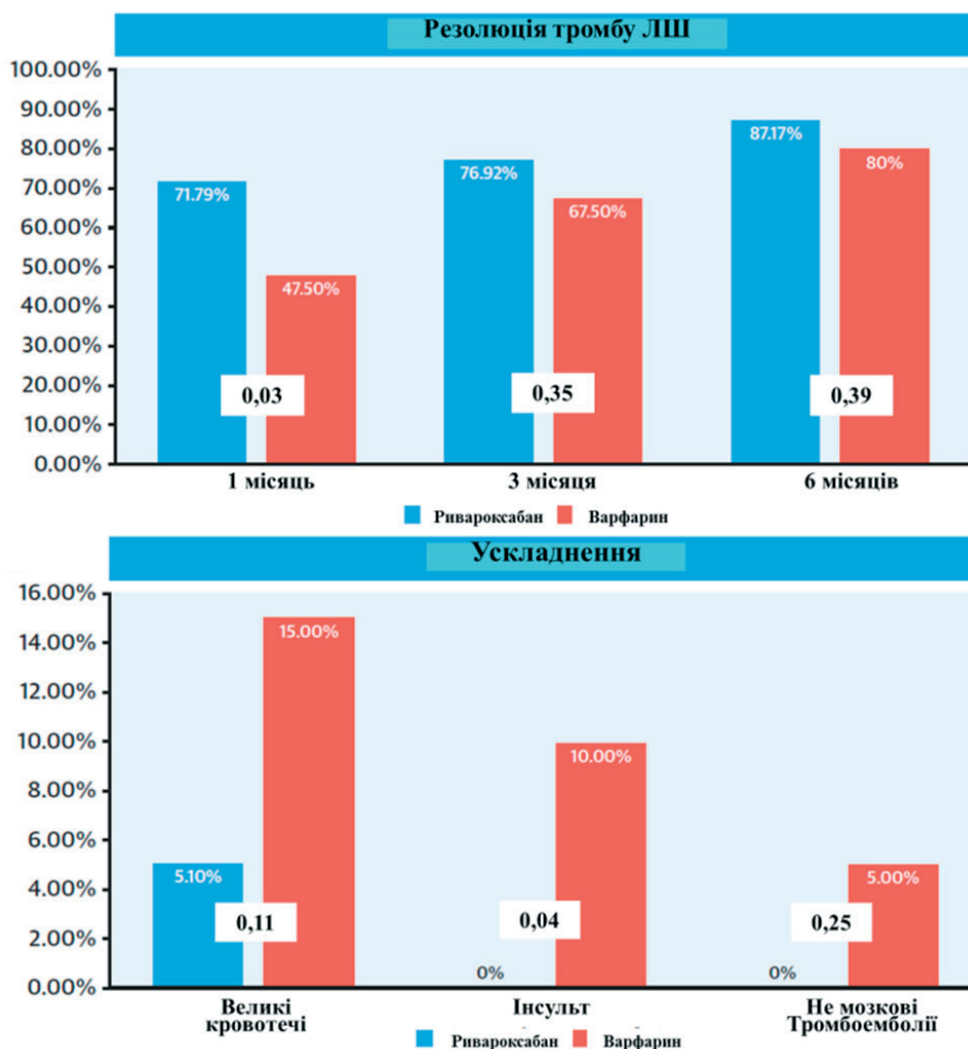


Рис. 7. Порівняння ефективності та безпечності використання варфарину і ривароксабану для лікування тромбозу порожнини ЛШ. (За М. Abdelnabi і співавт. [1]).

не було зафіксовано жодних серйозних кровотеч. Зареєстровано один інсульт у групі варфарину та одну смерть у групі апіксабану.

Дослідження свідчить про те, що апіксабан за ефективністю не поступається варфарину в лікуванні пацієнтів із тромбом в ЛШ після гострого інфаркту міокарда [15].

До грудня 2022 р. тривало дослідження Treatment of Post-STEMI Left Ventricular Thrombus With Optimized Anticoagulant («Лікування тромбу в ЛШ після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST оптимізованим антикоагулянтном»), в якому порівнюється використання 15 мг ривароксабану й антитромбоцитарної терапії та варфарину у хворих

з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та наявністю тромбу в порожнині ЛШ [7].

У більшості метааналізів та невеликих багатоцентрових дослідженнях не показано статистично значущої переваги АВК (варфарину) або будь-якого ПОАК як щодо запобігання тромботичним ускладненням, так і щодо ризику розвитку кровотеч у хворих з тромбоутворенням у порожнині ЛШ. Отже, очікують результатів проспективного багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження з великою кількістю залучених пацієнтів та статистично значущою доказову базу, яка могла б доповнити рекомендації з лікування тромбозу порожнини лівого шлуночка [12].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція роботи, огляд літератури – О.І.; написання статті – О.І., Д.Б.

Література

1. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M, Eshak N, Abdelkarim O, Badran H, Almaghraby A. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *J Amer Coll Cardiol*. 2021;77(12):1590-2. DOI:10.1016/j.jacc.2021.01.049.
2. Abdullah Al-Abcha, Khader Herzallah, Yehia Saleh, et al. The Role of Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists in the Treatment of Left Ventricular Thrombi: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2021;21(4):435-41. DOI:10.1007/s40256-020-00458-2.
3. Angkawipa Trongtorsak, Sittinun Thangjui, Jakrin Kewcharoen, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol*. 2021;76(9):933-42. DOI:10.1080/00015385.2020.1858538.
4. Camilli M, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for the treatment of left ventricular thrombosis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*. 2021;23(7(3):e21-e25. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa134.
5. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thrombosis. J* 2021;19:7. DOI: 10.1186/s12959-021-00259-w.
6. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of direct acting oral anticoagulants in treatment of left ventricular thrombus. *Am J Cardiol*. 2019;124,367–72. DOI:10.1016/j.amjcard.2019.05.009
7. He J, Ge H, Dong JX, Zhang W, et al. Rationale and design of a prospective multi-center randomized trial of EARLY treatment by rivaroxaban versus warfarin in ST-segment elevation MYOcardial infarction with Left Ventricular Thrombus (EARLY-MYO-LVT trial). *Ann Transl Med*. 2020;8(6):392. DOI:10.21037/atm.2020.02.117
8. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335(8):540-6. DOI:10.1056/NEJM199608223350802.
9. Kazuhiko Kido, Yasir Abdul Ghaffar, James C Lee, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One*. 2021;4;16(6):e0252549. DOI:10.1371/journal.pone.0252549.
10. Lattuca B, et al. Antithrombotic therapy for patients with left ventricular mural thrombus. *Am Coll Cardiology*. 2020;75(14):1676-85. DOI:10.1016/j.jacc.2020.01.057.
11. Makrides CA. Resolution of left ventricular postinfarction thrombi in patients undergoing percutaneous coronary intervention using rivaroxaban in addition to dual antiplatelet therapy. *BMJ Case Rep*. 2016;217843. DOI:10.1136/bcr-2016-217843.
12. Mir T, Sattar Y, BinAttique H, et al. Meta-Analysis of direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonist for left ventricle thrombus. *Cardiovascular Revascular. Med*. 2022;35:141-6. DOI:10.1016/j.carrev.2021.03.001.
13. Nso Nso, Kelechi E, et al. Direct Oral Anticoagulants (DOAC) versus Warfarin for the Treatment of Left Ventricular Thrombus (LVT) in Patients With or Without Cardiorenal Comorbidities, Including CKD (Chronic Kidney Disease) and Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2021;144:A12654. DOI:10.1177/1060028020975111.
14. Robinson AA, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants compared with warfarin for left ventricular thrombi. *JAMA Cardiol*. 2020;5:685–92. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0652.
15. Ronny Alcalai, et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2021;7(5):398-404. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab057.
16. Tetsuji Kitano, Yosuke Nabeshima, Masaharu Kataoka, Masaaki Takeuchi. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;26;16(7):e0255280. DOI:10.1371/journal.pone.0255280.

Thrombosis in the left ventricular cavity. Part 2. Treatment options

O.I. Irkin, D.O. Bilyi

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Despite the long-standing problem of intracavitary thrombus formation, the question of treatment is still quite difficult for any clinician who encounters it. The doctor always has the choice of which of the anticoagulants to give preference to, when starting the treatment of blood clots. Errors in the selection of the drug and dosage cause a high risk of bleeding in the patient and on the other hand the risk of developing complications in the presence of thrombus formation in the left ventricular cavity.

Therefore, in our review, we decided to draw the attention of doctors to this problem by referring to and analyzing data from registries, meta-analyses, pilot and randomized multicenter clinical trials.

Key words: thrombosis, anticoagulants, vitamin K antagonists, new oral anticoagulants, thrombus resolution.