

Direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombosis

Priame orálne antikoagulanciá v liečbe trombózy ľavej komory srdca

Cingel M¹, Focko B¹, Nagy N¹, Péč MJ¹, Jurica J¹, Bolek T¹, Samoš M^{1,2}, Mokáň M¹

¹I. interná klinika JLF UK a UNM, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin, Slovenská republika

Cingel M, Focko B, Nagy N, Pec MJ, Jurica J, Bolek T, Samos M, Mokaň M. **Direct oral anticoagulants in the treatment of left ventricular thrombosis.** Cardiology Lett. 2023;32(4):262–270

Abstract. *Introduction:* Left ventricular thrombosis is a relatively frequent and serious complication of ischemic and non-ischemic systolic left ventricular dysfunction. Current recommendations prefer vitamin K antagonists (VKA) in the treatment of left ventricular thrombosis (LVT). However, VKA therapy is connected with several limitations and risk and therefore there is an increasing interest in the use of direct oral anticoagulants (DOAC) in this indication. This article summarizes currently available data regarding the use of DOAC in the treatment of LVT.

Methodology: We searched PubMed, Web of Science, Scopus and Google Scholar databases to identify topic-relevant literature on patients presenting with LVT, its therapy and complications. The analysis was focused on thrombus resolution, rate of systemic embolism, stroke, mortality and bleeding complications.

Results and Conclusions: Currently available data suggest that there are no significant differences in safety and efficacy between DOAC and VKA anticoagulation in the treatment of LVT. However, there is a limited number of prospective studies directly comparing DOAC and VKA therapy. Our summary suggests that DOAC seems to be at least as efficient and safe as VKA in terms of systemic embolism, left ventricular thrombus resolution and risk of hemorrhage. Nevertheless, further relevant data from randomized control trials are needed for final recommendation of the use of DOAC in real-world clinical practice. Ref. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: left ventricular thrombus – direct oral anticoagulants – DOAC – antagonist of vitamin k – rivaroxaban – apixaban – edoxaban – dabigatran

Z ¹I. internej kliniky JLF UK a UNM, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin a ²Oddelenia akútnej a intervenčnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb (SÚSCCH), a. s. Banská Bystrica, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 10. júla 2023; prijaté dňa 30. augusta 2023

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Matej Samoš, PhD. MPH, I. interná klinika JLF UK Martin, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovenská republika, e-mail: matej.samos@gmail.com

Cingel M, Focko B, Nagy N, Péč MJ, Jurica J, Bolek T, Samoš M, Mokáň M. **Priame orálne antikoagulanciá v liečbe trombózy ľavej komory srdca.** Cardiology Lett. 2023;32(4):262–270

Abstrakt. *Úvod:* Trombóza ľavej komory srdca je pomerne častá a závažná komplikácia ischemickej alebo neischemickej systolickej dysfunkcie ľavej komory. Súčasné odporúčania preferujú u pacientov s trombom ľavej komory (LVT) liečbu pomocou antagonistov vitamínu K (VKA). Liečba pomocou VKA má svoje limitácie a riziká, preto sa v ostatnom čase zvýšil záujem o použitie priamych orálnych antikoagulancií (DOAK) v tejto indikácii. Tento článok sumarizuje súčasne dostupné údaje o použití DOAK v liečbe LVT.

Metodológia: Prehľad literatúry sme realizovali použitím databáz PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar. Vyhľadávali sme relevantné štúdie, prezentujúce pacientov s LVT, ich liečbu a komplikácie. Náš zámer sa upriamil na vymiznutie trombu v ľavej komore, výskyt systémovej embolizácie, cievnej mozgovej príhody (CMP), mortalitu a výskyt krvácajúcich komplikácií.

Výsledky a Závěry: Dostupné dáta naznačujú, že nie sú prítomné žiadne významné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi antikoagulačnou liečbou DOAK a VKA pri liečbe LVT. Chýba však dostatočné množstvo priamych porovnaní liečby DOAK a VKA v prospektívnych štúdiách. Nami zosumarizovaná literatúra poukazuje na to, že DOAK sú minimálne tak účinné a bezpečné ako VKA vo výskyte systémovej embolizácie, vymiznutí trombu LK a rizika krvácajúcich príhod. Na použitie DOAK v bežnej klinickej praxi sú potrebné ďalšie relevantné dáta vo forme randomizovaných kontrolných štúdií. Lit. 47, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: trombus ľavej komory – priame perorálne antikoagulanciá – DOAK – antagonista vitamínu K – rivaroxaban – apixaban – edoxaban – dabigatran

Trombóza ľavej komory srdca („left ventricular thrombosis“ = LVT) je pomerne častá a závažná komplikácia ťažkej systolickej dysfunkcie ľavej komory, ktorá môže vzniknúť na podklade rôznej etiológie (ischemickej alebo neischemickej) (1). Incidencia ischemickej LVT pri ischemickej dysfunkcii ľavej komory po akútnom infarkte myokardu s eleváciami ST segmentu (STEMI) pred reperfúznou stratégiou liečby bola asi 21 – 46 % (2 – 4). Po začatí reperfúznej liečby sa udáva výskyt LVT celkovo pri STEMI 4 – 15 %, avšak pri STEMI prednej stený až 25 % (5, 6). Antikoagulačná liečba (AKL) trvajúca minimálne tri mesiace znižuje riziko systémovej embolizácie pri LVT. Súčasné odporúčania European Society of Cardiology a American College of Cardiology/AHA preferujú antikoagulačnú terapiu warfarínom v období od troch do šiestich mesiacov pri infarkte myokardu so vznikom LVT (7, 8). Využitie priamych (direktných) orálnych antikoagulancií (DOAK) v tejto indikácii nesprievádza dostatočné množstvo relevantných dát. Pri liečbe pľúcnej embólie, hlbokoj žilovej trombózy, respektíve ako prevencia CMP pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení (NVAF) sú DOAK obľúbené čoraz viac tak u pacientov, ako aj u lekárov.

Dôvodom je porovnateľný efekt liečby pri nezvýšenom krvácavom riziku, rýchly nástup antikoagulačného účinku, predvídateľná farmakokinetika, bez významných interakcií so stravou a liekmi, bez nevyhnutnosti pravidelnej kontroly efektu liečby (9). Cieľom článku je poskytnúť prehľad súčasne dostupných dôkazov o využití DOAK v liečbe LVT.

Metodika

Vytvorili sme klasický vedecký (nesystematický) prehľadový článok týkajúci sa antikoagulačnej liečby pomocou DOAK pri diagnóze LVT. Analyzovali sme dáta z klinických štúdií, ktoré boli spracované do prehľadového článku s poukázaním na efektivitu a bezpečnosť liečby DOAK v tejto indikácii. Štúdia bola zameraná na výskyt vymiznutia LVT pri liečbe DOAK, rizika systémovej embolizácie a rizika krvácajúcich komplikácií.

Na identifikáciu relevantných dát sme použili elektronické vyhľadávanie. Relevantné dáta boli získané nesytematickým vyhľadávaním literatúry s použitím

databáz PubMed, Web of Science, Scopus a Google Scholar. Pri vyhľadávaní sme využili kľúčové slová: „left ventricular thrombus“, „direct oral anticoagulants“, „DOAC“, „vitamin K antagonists“, „VKA“, „rivaroxaban“, „apixaban“, „edoxaban“ a „dabigatran“. Štúdie zahŕňali pacientov s diagnostikovanou LVT, ktorí boli liečení DOAK a warfarínom. Spracovávali sme aj články, ktoré sa nachádzali v bibliografických odkazoch preštudovaných štúdií. Medzi kritériá vyhľadávanej literatúry patrili kazuistiky, klinické štúdie, metaanalýzy a kontrolované štúdie, pri ktorých sa DOAK využíval ako liečba voľby.

Patofyziológia a špecifiká diagnostiky LVT

LVT je charakterizovaná prítomnosťou trombu v dutine ľavej komory. Môže sa vyskytnúť pri ischemických a neischemických kardiomyopatiách s ťažkou systolickou dysfunkciou ľavej komory, kde dochádza k významným hemodynamickým zmenám toku krvi. Najväčšie riziko tvorby LVT je do troch mesiacov po infarkte myokardu. Pri chronických dysfunkciách ľavej komory pretrvávajú riziko po celý život. LVT sa vyskytuje predovšetkým pri STEMI, predominantne lokalizovanom na prednej stene ľavej komory (5, 6). Patofyziologicky sa na tomto procese podieľa hyperkoagulačný stav, endoteliálna dysfunkcia a porucha kinetiky myokardu so spomalením toku krvi pri nekróze tkaniva. Pri zníženom toku krvi je zvýšené riziko tvorby trombu. Stagnáciu toku môžeme vizualizovať aj pomocou echokardiografie s označením takzvaného spontánneho echokontastu (SEK). Ischémiia vedie k poškodeniu subendokardiálneho tkaniva so zápalovými zmenami endokardu a s vyústením do jeho dysfunkcie. Pacienti s akútnym koronárnym syndrómom a mnohými ďalšími ochoreniami vykazujú hyperkoagulačný stav so zvýšenými koncentráciami protrombínu, fibrinopeptidu A a von Willebrandovho faktora (4).

Necielená diagnostika pri štandardnej transtorakálnej echokardiografii má však nízku senzitivitu. Často dochádza k nedostatočnej vizualizácii apikálnych častí ľavej komory, kde sa vyskytujú tromby najčastejšie. Z tohto dôvodu je potrebná cielená diagnostika so stratifikáciou pacientov podľa rizika vzniku trombózy v ľavej komore. Nové metódy diagnostiky pomocou magnetickej rezonancie srdca (CMR = „cardiac MR“) alebo CT, s vysokou senzitivitou a špecifitou, dokážu zachytiť LVT

u väčšieho počtu pacientov ako klasická nekontrastná echokardiografia, a to aj v skoršom štádiu. Senzitivita pre nekontrastnú jednorozmernú echokardiografiu je iba 25 – 35 %. Keď anatomia pacientovho hrudníka umožňuje dostatočnú vizualizáciu srdca, dvojrozmerná echokardiografia poskytuje vynikajúcu špecifitu (85 – 90 %) a senzitivitu (95 %). Svoje nezastupiteľné miesto má aj 3D echokardiografia, avšak doposiaľ chýba dostatočné množstvo relevantných dát a štandardných postupov na jej aplikáciu do klinickej praxe. Pri kontrastnom echokardiografickom vyšetrení je senzitivita na úrovni asi 64 %. Nevýčnievajúce a malé nástenné tromby LK môžu byť aj napriek podaniu kontrastnej látky stále nerozpoznané. Transezofageálna echokardiografia má pri detekcii LVT nedostatok dôkazov. Aj keď je to modalita voľby na detekciu trombu v ušku ľavej predsene, jej pomoc pri diagnostike trombu LK je obmedzená, pretože apex ľavej komory často nie je dobre vizualizovaný. Najvyššia senzitivita 92 – 96 % je pomocou CMR s využitím gadolína (1), pričom cine-MR je menej dôkazné. Zo scintigrafických metód sa používajú indiom-111 značené trombocyty. Táto metodika má vysokú špecifitu, a to 95 %. Scintigrafia nie je všade dostupná, je pomerne finančne a časovo náročná a nepresná pri zachytení malých trombov. Vyšetrenia pomocou kontrastnej TTE, CT a CMR sú stále málo využívanou modalitou u rizikových pacientov. Vyššie uvedené diagnostické modalitty sa najviac používali v rôznych kardiologických centrách. Daný jav súvisí s lepšou dostupnosťou jednotlivých modalít a s personálom schopným vykonať diagnostické vyšetrenie v daných centrách.

Špecifiká liečby LVT a úloha DOAK v tejto indikácii

Jednou z najobávanejších komplikácií pri LVT je výskyt tromboembolických príhod, väčšinou cerebrovaskulárnych, v dôsledku migrácie trombu z dutiny ľavej komory do mozgu. Vyčnievajúci trombus deformuje dutinu ľavej komory a vyčnieva mimo endokard, nástenný trombus nasadá na endokard, pričom sa javí ako plochý a prebieha paralelne s endokardom. Niekoľko štúdií naznačilo, že tromby LK, ktoré vyčnievajú do ventrikulárnej dutiny alebo vykazujú zvýšenú pohyblivosť, sú spojené

s vyššou mierou embolizácie ako tromby bez týchto znakov. Tiež sa uvádza, že až 40 % epizód systémovej embolizácie sa vyskytuje u pacientov, ktorých tromby nie sú ani vyčnievajúce, ani pohyblivé. Preto sa jednoznačne podľa morfológie nedá posúdiť embolizačný potenciál. Samotná tvorba trombu v srdci pri dysfunkcii myokardu je asymptomatická, bez varovných signálov. Preto jediná, medicínsky uspokojivá cesta, je cieľné vyhľadávanie vysokorizikových pacientov a ich následná adekvátna liečba. Treba však uviesť, že v súčasnosti existuje len limitované množstvo organizačných odporúčaní odborných spoločností upravujúcich postup pri vyhľadávaní a diagnostike LVT. Jedno z týchto odporúčaní publikovala nedávno American Heart Association (AHA) v roku 2022 (10). Podľa tohto odporúčania sa stáva odporúčanou skríningovou metódou transtorakálna echokardiografia, pričom CMR by sa mala pre diagnostiku stavu využívať vždy v prípade, ak je pri echokardiografickom vyšetrení prítomný nález novej LVT, avšak vyšetrenie (vrátane použitia kontrastnej látky) nie je diagnostické alebo v prípade, že echokardiografické vyšetrenie nepreukázalo LVT, avšak stále existuje klinické podozrenie na jej prítomnosť. Ako rizikovú skupinu LVT toto odporúčanie identifikuje pacientov po akútnom IM (najmä ak je prítomná akinéza v anteroapikálnej oblasti LK), pacientov s dilatálnou KMP a $EF\ LK \leq 35\%$, pacientov so syndrómom Takotsubo, pacientov s non-kompaktnou LK a anamnézou CMP/TIA alebo s dysfunkciou LK, pacientky s peripartálnou KMP a $EF\ LK \leq 35\%$, pacientov s hypertrofickou KMP, ktorí majú apikálnu aneurysmu, pacientov s chemoterapiou – indukovanou KMP a reštrikčným plnením LK a/alebo $EF\ LK \leq 30\%$, pacientov s amyloidózou srdca AL-typu a/alebo s reštrikčným plnením LK, pacientov s KMP pri Chagasovej chorobe, ktorí majú apikálnu aneurysmu a pacientov s eozinofilnou myokarditídou, ak je prítomná epizóda SE (10).

Je známe, že adekvátnou antikoagulačnou liečbou možno znížiť riziko embolických príhod a celkovú mortalitu (11, 12). Pri neadekvátnej liečbe narastá riziko embolizácie až na hodnotu 15 % a môže dôjsť k závažným komplikáciám, až k fatálnym následkom (13). Pri uvoľnení trombu z LK dochádza k systémovým tromboembolickým príhodám, infarktu mozgu a myokardu či dokonca až k smrti pacienta. Z tohto dôvodu je adekvátna antikoagulačná terapia esenciálna pre prognózu pacienta s LVT. Predchádzajúce dáta

poukazujú na to, že súbežné podávanie antikoagulačnej a antiagregačnej liečby má vyššiu mieru krvávacích komplikácií v porovnaní so samotnou antikoagulačnou liečbou, vrátane DOAK (14). Štúdie autorov Brunetti ND et al. (15) a Lopes RD et al. (16), hodnotiace DOAK v triple terapii u pacientov, ktorí vyžadujú antikoagulačnú a duálnu antiagregačnú terapiu, najčastejšie po infarkte myokardu (IM) s anamnézou fibrilácie predsiení, však podporujú lepší bezpečnostný profil pri liečbe s DOAK v porovnaní s warfarínom.

Existuje viacero hlásených prípadov vymiznutia LVT na DOAK (predominantne sa využíval rivaroxaban a apixaban). Pri liečbe pľúcnej embólie, hlbokkej žilovej trombózy, respektíve ako prevencia cievnej mozgovej príhody spôsobenej systémovou embolizáciou pri nevalvulárnej fibrilácii predsiení, sa DOAK osvedčili ako efektívna liečba s dobrým bezpečnostným profilom, ako bolo uvedené vyššie. Schválenie liečby DOAK pri týchto diagnózach môže nepriamo poukazovať na potenciál bezpečnosti a efektivity liečby pomocou DOAK pri LVT. Tieto dôkazy vytvárajú otázku, či DOAK možno zaradiť do terapie LVT ako liečbu prvej voľby.

Prehľad publikovaný v The American Journal of Medicine pod záštitou Honan AK et al. v roku 2021 poukazuje na dáta z kazuistik, metaanalýz a nových dvoch randomizovaných kontrolných štúdií, ktoré popisujú liečbu DOAK ako sľubnú (17). Na druhej strane, veľká a komplexná štúdia uskutočnená Robinsonom et al. zistila výrazne vyššiu mieru embolických príhod spojených s užívaním DOAK v porovnaní s warfarínom (18). Celková miera rozpustenia zrazeniny bola v tejto štúdií približne 65 %, čo je oveľa nižšie ako percento uvedené v predchádzajúcich výskumoch. Kohorta s DOAK mala viac rizikových faktorov, čo mohlo prispieť k nárastu výskytu CMP v danej skupine. Interpretáciu týchto výsledkov navyše sťažuje retrospektívny charakter štúdie a jej ďalšia limitácia vyplývajúca z absencie randomizácie.

V septembri 2022 vyšla v AHA journals metaanalýza s niekoľkými štúdiami, ktoré porovnávali DOAK s warfarínom pri liečbe LVT. Táto analýza kombinovala údaje z randomizovaných klinických štúdií, prospektívnych štúdií a retrospektívnych štúdií publikovaných do 19. januára 2022. Autori celkovo analyzovali 21 štúdií, ktoré zahŕňali 3 057 pacientov s LVT. Pacientov liečených pomocou DOAK bolo 824 a 2 233 pacientov bolo liečených VKA.

Medián doby sledovania bol 12 mesiacov. Medián trvania antikoagulácie v každom ramene bol 222 dní pre DOAK a 345,5 dní pre VKA. Táto metaanalýza nezistila žiadne rozdiely v terapeutickú účinnosti a bezpečnosti pri liečbe LVT medzi terapiou DOAK a VKA. Komplikácie, ako cievna mozgová príhoda, systémová embolizácia, krvácané komplikácie a mortalita zo všetkých príčin medzi jednotlivými liečbami boli bez štatisticky významného rozdielu. Taktiež schopnosť rozpustenia trombu bola v oboch ramenách porovnateľná (10).

Štúdia autorov Maniva N et al. zasa skúmala účinnosť kombinovanej antiagregačnej a antikoagulačnej terapie s VKA pri liečbe LVT a zistila, že 50 pacientov z 84 pacientov malo viac ako 50 % času INR hodnotu mimo terapeutického intervalu. V tejto skupine (s neadekvátnou antikoagulačnou liečbou) bolo diagnostikovaných deväť embolických príhod (18 %), kým v skupine, ktorá mala INR hodnotu v adekvátnom rozmedzí viac ako 50 % času, sa vyskytla len jedna embolická príhoda (2,9 %) (19). Medzi týmito skupinami nebol rozdiel vo výskyte závažných krvácaných komplikácií (8,5 %). DOAK pravdepodobne ponúkajú konzistentnejšie hladiny koncentrácií so širším terapeutickým rozsahom. Niekoľko prelomových štúdií poukazuje na to, že DOAK sú prinajmenšom rovnako účinné ako VKA a do 50 % znižujú riziko intrakraniálnej hemorágie pri indikácii nevalvulárnej fibrilácie predsiení. Taktiež jestvujú dôkazy o bezpečnosti a účinnosti využitia DOAK pri liečbe trombu, ktorý je lokalizovaný v ušku ľavej predsene (20). Patofyziologicky je mechanizmus tvorby trombu v ľavej komore prinajmenšom podobný, ako tvorba trombu v ušku ľavej predsene. Dochádza k vzniku prostredia s nízkou rýchlosťou toku krvi. Na základe údajov spomenutých vyššie môžeme predpokladať využiteľnosť terapie DOAK aj pri LVT.

Efektivita DOAK bola preukázaná aj vo viacerých prípadových štúdiách. V roku 2021 bola realizovaná randomizovaná štúdia publikovaná Honan et al., ktorá priamo porovnávala VKA s DOAK, kde rivaroxaban uspel ako efektívna liečba LVT (17). Mnohé retrospektívne štúdie popisujú celkovo nižší výskyt potreby krvných derivátov na liečbe DOAK vrátane štúdie Bassa et al. (21).

Dáta z viacerých retrospektívnych a malých prospektívnych štúdií teda poukazujú na porovnateľnú účinnosť a bezpečnosť terapie DOAK oproti warfarínu bez šta-

tisticky významného rozdielu vymiznutia trombózy ľavej komory, rizika systémového tromboembolizmu a výskytu hemodynamicky významných krvácaných komplikácií. Celkovo bolo zaznamenaných menej krvácaných príhod v kohorte s DOAK. Warfarín dosiahol väčšiu mieru vymiznutia LVT vzhľadom na DOAK v niektorých štúdiách, avšak bez štatistickej významnosti (22 – 27).

Na zaradenie DOAK do odporúčaní pre klinickú prax však v súčasnosti chýba dostatočné množstvo priamych porovnaní liečby DOAK s warfarínom v prospektívnych štúdiách. Štúdie musia priniesť dáta o účinnosti a bezpečnosti antikoagulačnej liečby DOAK, efektívite rozpustenia LVT, možných komplikáciách, ako aj informácie o optimálnom trvaní liečby. Dôležité je zväžiť indikácie a komorbidity, pre ktoré je warfarín stále preferovanou antikoagulačnou liečbou. V súčasnosti sú dôkazy o preferencii VKA oproti DOAK na antikoaguláciu najsilnejšie u pacientov s protetickými chlopňovými náhradami, valvulárnou fibriláciou predsiení a antifosfolipidovým syndrómom (28 – 34).

Aktuálne prebieha niekoľko menších prospektívnych, randomizovaných štúdií, ktoré porovnávajú liečbu DOAK s warfarínom pri LVT. Majú nižší potenciál prínosu pre zahrnutie malého počtu pacientov a krátke sledovanie (3 – 6 mesiacov). Je však potrebné uviesť, že aktuálne indikačné obmedzenia nedovoľujú v SR používať DOAK v liečbe trombov LK ako hradenej liečby a celá liečba zostáva zatiaľ, aj v ostatných krajinách, „off – label“ použitím lieku.

Aktuálne odporúčania liečby LVT

Súčasná odporúčania European Society of Cardiology (ESC) a American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) preferujú VKA ako liečbu prvej voľby pri LVT asociovanej po infarkte myokardu (7, 8). Jednoznačný interval podávania antikoagulačnej liečby nie je známy, no AHA odporúča liečbu LVT pri STEMI po dobu troch mesiacov (trieda IIa), ESC odporúča AKL počas šiestich mesiacov s opakovanými echokardiografickými kontrolami, prehodnocovaním krvácaného rizika a potreby súbežnej antiagregačnej terapie (trieda IIa). Liečba sa môže predĺžiť na viac ako šesť mesiacov pri pretrvávajúcej trombóze. Využitie DOAK v tejto indikácii nie je doložené dostatočným množstvom dát. American

Stroke Association (ASA) zvažuje DOAK ako alternatívu k VKA, ak VKA nie sú dobre tolerované pacientom, avšak uprednostňujú warfarín ako liečbu prvej voľby pre nedostatok relevantných dát pre DOAK (35).

DOAK v liečbe LVT

Ako sme už uviedli, viacero doteraz publikovaných prác podporuje použitie DOAK v liečbe LVT (10, 16 – 18, 21, 36 – 46). V nasledujúcej kapitole sumarizujeme doposiaľ publikované dáta o jednotlivých preparátoch z tejto skupiny liekov.

Rivaroxaban v liečbe LVT

V roku 2021 bola v Egypte realizovaná priama, randomizovaná, porovnávacia štúdia z dielne Abdelnabiho et al., pri ktorej sa hodnotil efekt liečby rivaroxabanu oproti warfarínu pri LVT (46). Štúdia zahŕňala 79 pacientov užívajúcich buď warfarín s cieľom dosiahnutia terapeutického INR, alebo rivaroxaban v dávke 20 mg denne. V štúdiu bola realizovaná kontrolná echokardiografia s posúdením miery rozpustenia LVT. Celkovo rivaroxaban preukázal významnú schopnosť znižovať veľkosť trombu LK. Rivaroxaban tiež preukázal schopnosť rozpustiť trombus LK vo viacerých klinických sériách prípadov (17). Bezpečnostný profil (riziko krvácania) liečby rivaroxabanom pri jej podávaní z indikácie LVT doposiaľ spoľahlivo posúdený nebol.

Apixaban v liečbe LVT

Malajzijská štúdia Haniff et al. preukázala efektivitu apixabanu v liečbe LVT, a to v zmysle zmenšenia plochy trombu už počas šiestich týždňov liečby, s nevýznamnými rozdielmi v zmenšení veľkosti oproti skupinám pacientov liečených warfarínom (36). Izraelská štúdia publikovaná Alcali et al. preukázala úplné vymiznutie trombu u všetkých pacientov v skupine pacientov liečených warfarínom a u 12 z 13 pacientov v skupine pacientov liečených apixabanom (47). Preukázalo sa tiež, že apixaban má v porovnaní s warfarínom rýchlejšiu mieru rozpustenia veľkosti trombu, pričom obidva režimy preukázali efektivitu pri liečbe LVT bez štatisticky významných rozdielov. Účinnosť apixabanu vykazuje podobné výsledky ako účinnosť rivaroxabanu aj v ďalšej z publikovaných štúdií (46).

Dabigatran v liečbe LVT

Dáta popisujúce efektivitu dabigatranu pri liečbe LVT sú obmedzené. Existuje niekoľko prípadov, kedy dabigatran viedol k rozpusteniu trombu LK v období po infarkte myokardu. Dáta o účinnosti dabigatranu v tejto indikácii sú však celkovo menej dôkazné, pretože existujú aj prípady dokumentujúce tromboembolickú cievnu mozgovú príhodu, ako aj pretrvávajúce veľké tromby viac ako 2 000 dní počas liečby dabigatranom (25, 41). Existuje aj kazuistika popisujúca prípad, kedy bol pacient liečený dabigatranom z inej indikácie ako LVT a pri danej liečbe došlo k vytvoreniu apikálneho trombu v LK (42). Celkovo teda dabigatran v doteraz dostupných štúdiách preukázal heterogénne výsledky pri rozpustení LVT a na definitívne objasnenie jeho účinnostného a bezpečnostného profilu v tejto indikácii budú potrebné ďalšie štúdie.

Edoxaban

Vplyv edoxabanu na trombus ľavej komory bol zdokumentovaný len v prípadových štúdiách. Dáta z týchto prípadových štúdií poukázali na vymiznutie trombu LK pri liečbe edoxabanom (43). S obmedzenými údajmi o edoxabane je ťažké vyvodit' závery o jeho schopnosti rozpustiť trombus v ľavej komore. Preto budú potrebné viaceré prospektívne štúdie, aby sa zistila účinnosť a bezpečnosť tohto farmaka v liečbe LVT.

Limitácie

Do nášho prehľadového článku boli zaradené predominantne retrospektívne štúdie. Počet randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, prospektívnych štúdií, ktoré sú nevyhnutne potrebné na podrobnejšie zhodnotenie pomeru rizika alebo benefitu v liečbe LVT je v súčasnosti extrémne limitovaný. Zhodnotenie viacerých štúdií so sebou nesie aj ďalšie problémy v objektivizácii výsledkov. Jednotlivé štúdie mali rozdielne definície významného krvácania a odlišné primárne a sekundárne cieľové ukazovatele. V dôsledku toho mohlo dôjsť ku skresleniu výsledkov. V mnohých štúdiách bol nejasne popísaný dávkovací režim. Nezriedka bola využitá redukovaná dávka liečiva bez jednoznačného odôvodnenia. Pomerne často chýbala informácia o nasycovacích dávkach liečiv, či súbežnej

antiagregačnej liečbe, pričom každá jedna z týchto skutočností ovplyvňuje výsledok v zmysle komplikácií či už krvácajúcich prejavov, alebo systémových tromboembolických príhod. Štúdie využívali aj rozdielny interval kontroly a odlišnú metodiku diagnostiky, s nedostatočným využitím kontrastného echokardiografického vyšetrenia. V určitých oblastiach nebolo dostupné CT alebo MRI srdca, čím sa podhodnocovala diagnostika tohto ochorenia. V niektorých zo štúdií sa nerealizovalo kontrolné TTE vyšetrenie u pacientov s LVT. Ďalšou významnou limitáciou je celkovo malý počet pacientov zahrnutých do jednotlivých štúdií. Napríklad štúdia Robinsona et al. (18) obsahovala rôzne kohorty pacientov v skupinách liečených DOAK a VKA v zmysle veku a komorbidít. V ramene s DOAK sa nachádzali pacienti s anamnézou fibrilácie predsiení a v minulosti už prebehnutou systémovou embolizáciou, čo je významným rizikovým faktorom výskytu ďalších embolických komplikácií.

Záver

V literatúre sú k dispozícii obmedzené dôkazy o účinnosti a bezpečnosti terapie LVT pomocou DOAK. Skúmané štúdie uvádzajú heterogénne údaje o diagnostike ochorenia, skrínungu rizikových pacientov, o využití jednotlivých farmák, trvaní liečby, jednoznačnom dávkovaní preparátov a intervaloch pravidelných kontrol. Súčasné odporúčania svetových kardiologických spoločností o liečbe LVT pomocou DOAK sú skôr založené na konsenze alebo názore odborníkov ako na relevantných dôkazoch. Doteraz dostupné (aj keď limitované) údaje však poukazujú na to, že DOAK sú pravdepodobne pri prevencii cievnej mozgovej príhody u pacientov s dokázanou LVT aspoň rovnako účinné a bezpečné ako terapia VKA. O bezpečnostnom profile liečby a terapeutickú účinnosť sa v súčasnosti diskutuje, pretože sú prítomné protichodné výsledky niektorých analýz, čo sa pripisuje aj nedostatku prospektívnych randomizovaných kontrolných štúdií.

Podakovanie

Práca bola podporená projektom Agentúry pre podporu výskumu a vývoja SR (APVV) 16-0020.

Prehlásenie o konflikte záujmu

Autori práce prehlasujú, že nemajú konflikt záujmu.

Literatúra

1. Di Odoardo LAF, Bianco M, Gil IJN, Motolese IG, Chinaglia A, Vicenzi M, et al. Left Ventricular Thrombus Management After Acute Myocardial Infarction in Clinical Practice: Results from LEVITATION Survey and Narrative Review. *Cardiovasc Drugs Ther* 2022; doi: 10.1007/s10557-022-07417-w.
2. Asinger RW, Mikell FL, Elsparger J, Hodges M. Incidence of left-ventricular thrombosis after acute transmural myocardial infarction. Serial evaluation by two-dimensional echocardiography. *N Engl J Med* 1981;305:297-302.
3. Jugdutt BI, Sivaram CA. Prospective two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombus and embolism after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:554-564.
4. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, Klein J, Schuger C, Medina A, et al. Natural history of left ventricular thrombi: their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:790-800.
5. Gianstefani S, Douiri A, Delithanasis I, Rogers T, Sen A, Kalra S, et al. Incidence and predictors of early left ventricular thrombus after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary era of primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1111-1116.
6. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL Jr, Bhatt DL, McEvoy JW. Left Ventricular Thrombus After Acute Myocardial Infarction: Screening, Prevention, and Treatment. *JAMA Cardiol* 2018;3:642-649.
7. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-e140.
8. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-177.
9. Saleiro C, Lopes J, De Campos D, Puga L, Costa M, Gonçalves L, et al. Left Ventricular Thrombus Therapy With Direct Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021;26:233-243.
10. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibe C, McCarthy CP, Misra A, et al.; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From

- the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e205-e223.
11. Cruz Rodriguez JB, Okajima K, Greenberg BH. Management of left ventricular thrombus: a narrative review. *Ann Transl Med* 2021;9:520.
 12. Sinusas AJ. Thrombus Imaging Following Myocardial Infarction: Does Molecular Imaging Offer an Advantage? *JACC Cardiovasc Imaging* 2023;16:833-836.
 13. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987;75:1004-1011.
 14. Hellenbart EL, Faulkenberg KD, Finks SW. Evaluation of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:325-342.
 15. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anticoagulants versus standard triple therapy in atrial fibrillation and PCI: meta-analysis. *Open Heart* 2018;5:e000785.
 16. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;380:1509-1524.
 17. Honan KA, Jogimahanti A, Khair T. An Updated Review of the Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Med* 2022;135:17-23.
 18. Robinson AA, Trankle CR, Eubanks G, Schumann C, Thompson P, Wallace RL, et al. Off-label Use of Direct Oral Anticoagulants Compared With Warfarin for Left Ventricular Thrombi. *JAMA Cardiol* 2020;5:685-692.
 19. Maniwa N, Fujino M, Nakai M, Nishimura K, Miyamoto Y, Kataoka Y, et al. Anticoagulation combined with antiplatelet therapy in patients with left ventricular thrombus after first acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2018;39:201-208.
 20. Cheng YY, Tan S, Hong CT, Yang CC, Chan L. Left Atrial Appendage Thrombosis and Oral Anticoagulants: A Meta-Analysis of Risk and Treatment Response. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9:351.
 21. Bass ME, Kiser TH, Page RL, McIlvennan CK, Allen LA, Wright G, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:517-522.
 22. Leow AS, Sia CH, Tan BY, Loh JP. A meta-summary of case reports of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in patients with left ventricular thrombus. *J Thromb Thrombolysis* 2018;46:68-73.
 23. Iqbal H, Straw S, Craven TP, Stirling K, Wheatcroft SB, Witte KK. Direct oral anticoagulants compared to vitamin K antagonist for the management of left ventricular thrombus. *ESC Heart Fail* 2020;7:2032-2041.
 24. Daher J, Da Costa A, Hilaire C, Ferreira T, Pierrard R, Guichard JB, et al. Management of Left Ventricular Thrombi with Direct Oral Anticoagulants: Retrospective Comparative Study with Vitamin K Antagonists. *Clin Drug Investig* 2020;40:343-353.
 25. Fleddermann AM, Hayes CH, Magalski A, Main ML. Efficacy of Direct Acting Oral Anticoagulants in Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Am J Cardiol* 2019;124:367-372.
 26. Guddeti RR, Anwar M, Walters RW, Apala D, Pajjuru V, Kousa O, et al. Treatment of Left Ventricular Thrombus With Direct Oral Anticoagulants: A Retrospective Observational Study. *Am J Med* 2020;133:1488-1491.
 27. Tomasoni D, Sciatti E, Bonelli A, Vizzardi E, Metra M. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Left Ventricular Thrombus-A New Indication? A Meta-summary of Case Reports. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020;75:530-534.
 28. Lip GYH. Anticoagulation in Atrial Fibrillation and Rheumatic Heart Disease. *N Engl J Med* 2022;387:1036-1038.
 29. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
 30. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
 31. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
 32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
 33. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543-603.
 34. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-4738.
 35. Ali Z, Isom N, Dalia T, Sami F, Mahmood U, Shah Z, et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thromb J* 2020;18:29.
 36. Haniff WWYI, Hwong N, Yusof AKM, Yusof Z, Loong SN, Wan-Arfah N, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular Thrombus. *J Clin Prev Cardiol* 2020; 9:150.
 37. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, Fhadi S, Rathod KS, Guttmann O, et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:398-404.
 38. Willeford A, Zhu W, Stevens C, Thomas IC. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Ann Pharmacother* 2021;55:839-845.
 39. Xu Z, Li X, Li X, Gao Y, Mi X. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus. *Ann Palliat Med* 2021;10:9427-9434.
 40. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Qu M, Yu M, Jiang Z, et al. Rivaroxaban versus Vitamin K Antagonists (warfarin) based on the triple therapy for left ventricular thrombus after ST-Elevation myocardial infarction. *Heart Vessels* 2022;37:374-384.
 41. Moey YYM, Tomdio NA, Achike O, Kabirdas D. Large Left Ventricular Thrombus as a Cause of Recurrent Cardioembolic Stroke While on Dabigatran. *Els* 2018;2:222-224.

42. Varwani MH, Shah J, Ngunga M, Jeilan M. Treatment and outcomes in patients with left ventricular thrombus - experiences from the Aga Khan University Hospital, Nairobi - Kenya. *Pan Afr Med J* 2021;39:212.
43. Kao P-H, Chou P-Y, Hsu P-Ch, Huang T-Ch. Resolution of Left Ventricular Thrombus by Edoxaban After Failed Treatment With Warfarin Overdose. *Med* 2019;98:e14065
44. Sayeda A, Ghonima M, Ghonima M, Awada AK, Salehb Y, Abdelfattah OM. Are direct oral anticoagulants preferable to warfarin for the treatment of left ventricular thrombi? A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *AHJ Plus: Cardiology Research and Practice* 2021;12:100066.
45. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, Bianco C, Shimizu M, Shiga T, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One* 2021;16:e0252549.
46. Abdelnabi M, Saleh Y, Fareed A, Nossikof A, Wang L, Morsi M, et al. Comparative Study of Oral Anticoagulation in Left Ventricular Thrombi (No-LVT Trial). *JACC* 2021; 77:1590–92.
47. Alcalai R, Rashad R, Butnaru A, Moravsky G, Leibowitz D. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Left Ventricular (LV) Thrombus. *Eur Heart J* 2020; 41.