

Голухова Е.З., Бердибеков Б.Ш., Рузина Е.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава РФ, Москва, Россия

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПО СРАВНЕНИЮ С АНТАГОНИСТАМИ ВИТАМИНА К ПРИ ТРОМБОЗЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ОБНОВЛЕННЫЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

|                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель                | Проведение систематического обзора и мета-анализа эффективности и безопасности применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в сравнении с антагонистами витамина К (АВК) при лечении тромбоза левого желудочка (ЛЖ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Материал и методы   | Поиск проводился в базах данных PubMed, Google Scholar исследований, в которых имело место сравнение ПОАК с АВК при лечении тромбоза ЛЖ в отношении риска развития тромбоэмболических событий, геморрагических осложнений и резольции тромба. Для расчета отношения шансов (ОШ) с целью оценки эффекта использовалась модель фиксированных эффектов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Результаты          | Для данного систематического обзора и мета-анализа было отобрано 19 исследований, 2 из которых были рандомизированными и 17 являлись когортными. Статьи, включенные в систематический обзор и мета-анализ, были опубликованы с 2018 по 2021 г. Общее число пациентов с тромбозом ЛЖ, включенных в мета-анализ, составило 2 970 человек, из них 1 879 (61,2%) – мужчины. Средний возраст больных составил 58,8 лет, средняя продолжительность периода наблюдения – 17,9 месяцев. Мета-анализ показал, что при сравнении ПОАК с АВК в отношении частоты развития изучаемых исходов статистически значимых различий получено не было: тромбоэмболические события (ОШ 0,86; 95% ДИ: 0,67–1,10; $p=0,22$ ), геморрагические осложнения (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,55–1,07; $p=0,12$ ), резольция тромба (ОШ 0,96; 95% ДИ: 0,76–1,22; $p=0,77$ ). При проведении анализа подгрупп ривароксабан в сравнении с АВК статистически значимо (в 4,8 раза) снижал риск тромбоэмболических осложнений (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,05–0,83; $p=0,03$ ), при отсутствии статистически значимых различий в отношении геморрагических событий (ОШ 0,60; 95% ДИ: 0,21–1,71; $p=0,34$ ) и резольции тромба (ОШ 1,44; 95% ДИ: 0,83–1,31; $p=0,20$ ). В группе приема апиксабана было статистически значимо больше (в 4,88 раза) случаев резольции тромба, чем в группе АВК (ОШ 4,88; 95% ДИ: 1,37–17,30; $p=0,01$ ), данные о геморрагических и тромбоэмболических осложнениях для апиксабана отсутствовали. |
| Выводы              | Терапевтическая эффективность и побочные эффекты ПОАК при лечении пациентов с тромбозом ЛЖ были сходны с таковыми у АВК в отношении тромбоэмболических событий, кровотечений и резольции тромба.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Ключевые слова      | Антагонист витамина К; прямые оральные антикоагулянты; тромбоз левого желудочка; тромбоэмболия; кровотечение; резольция тромба                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Для цитирования     | Golukhova E.Z., Berdibekov B.Sh., Ruzina E.V. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: an updated systematic review and meta-analysis. <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(2):19–26. [Russian: Голухова Е.З., Бердибеков Б.Ш., Рузина Е.В. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов по сравнению с антагонистами витамина К при тромбозе левого желудочка: обновленный систематический обзор и мета-анализ. <i>Кардиология</i> . 2023;63(2):19–26].                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Автор для переписки | Рузина Евгения Владимировна. E-mail: kykyryzinka2@yandex.ru                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

### Введение

После перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) у 15% больных возникает такое грозное осложнение, как тромбоз левого желудочка (ЛЖ), который чаще всего развивается в условиях снижения систолической функции ЛЖ [1]. С началом эры реперфузионной и антитромботической терапии частота тромбоза ЛЖ у больных ИМ значительно снизилась [2, 3]. По данным некоторых источников, в 5% случаев у больных с ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпСТ)

и в 9% случаев у больных с передним ИМпСТ диагностировался тромбоз ЛЖ [3–5]. Текущие клинические рекомендации Американской коллегии кардиологов [American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)] 2013 г. по ведению ИМпСТ рекомендуют использование у пациентов с бессимптомным тромбозом ЛЖ после ИМпСТ антагонистов витамина К (АВК) продолжительностью не менее 3 месяцев в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии [6]. По сравнению с АВК

прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) обладают более благоприятным профилем безопасности, быстрым началом действия, надежным терапевтическим эффектом в отсутствие необходимости регулярного мониторинга показателя международного нормализованного отношения (МНО), а также меньшим количеством лекарственных взаимодействий [7]. Однако результаты использования ПОАК при тромбозе ЛЖ весьма ограничены, вследствие чего применение ПОАК при тромбозе ЛЖ остается весьма спорным вопросом. Многие обсервационные исследования показали сопоставимость безопасности и эффективности ПОАК в сравнении с АВК при лечении тромбоза ЛЖ [8–10]. Однако большинство данных исследований были одноцентровыми с небольшими размерами выборки и малым количеством событий. Кроме того, недавнее крупное когортное исследование выявило более высокий риск инсульта или системной эмболии при приеме ПОАК, и некоторые авторы высказали сомнение в отношении их использования в лечении тромбоза ЛЖ [11].

## Цели анализа

Целью нашего систематического обзора и мета-анализа была оценка безопасности и эффективности ПОАК в сравнении с АВК при лечении тромбоза ЛЖ.

## Материал и методы

### Поиск публикаций и отбор исследований

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA) [12, 13]. Протокол был проспективно зарегистрирован в PROSPERO – Международном проспективном реестре систематических обзоров (регистрационный номер CRD42022324075).

Поиск литературы проводился в базах данных PubMed и Google Scholar. Для поиска данных в базе данных PubMed мы использовали следующие ключевые слова: ( (left ventricular thrombus) OR (LV thrombus)) AND ( (treatment)) AND ( (warfarin) OR (vitamin K antagonist)) AND ( (direct oral anticoagulant)). Также проводился ручной поиск среди ссылок из отдельных обзорных статей, мета-анализов и консенсусных заявлений. Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: left ventricular thrombus, intraventricular thrombus, direct oral anticoagulant, DOAC, NOAC, vitamin K antagonist. Отбор подходящих исследований для включения в этот систематический обзор и мета-анализ проводился двумя авторами независимо друг от друга, были изучены абстракты и полнотекстовые статьи на соответствие критериям включения. Последний поиск данных для включения в данный анализ был проведен 09.04.2022 г.

## Критерии включения/исключения

Критериями включения исследований в систематический обзор с последующим мета-анализом были: исследования, в которых имели место сравнение ПОАК с АВК при лечении тромбоза ЛЖ, сведения об интересующих исходах в каждой группе (частота резольции тромба, тромбоэмболические и геморрагические осложнения). В мета-анализ включались как рандомизированные, так и когортные клинические исследования. Помимо полнотекстовых статей, в систематический обзор были включены абстракты, если они содержали необходимые сведения о количестве исходов в каждой группе. Минимальный срок наблюдения в исследованиях составил 3 месяца. Статьи на других языках, кроме английского, описания отдельных случаев, доклинические исследования, обзоры и мнения экспертов исключались из мета-анализа.

## Оценка методологического качества

Оценка систематической ошибки (Risk of bias) в рандомизированных клинических исследованиях проводилась в соответствии с Кокрановскими критериями оценки методологического качества (RoB 2 tool) [14]. Оценка качества когортных исследований определялась по шкале Ньюкасл-Оттава [15]. Оценка исследований проводилась на основе определения следующих основных критериев: отбор исследовательских групп, сопоставимость групп, установка интересующего исхода. Все несоответствия устранялись путем обсуждения работы авторами.

## Статистический анализ

Все виды статистического анализа проводили с помощью программы RevMan 5 [16]. Графически основные результаты представлены в виде «форест» диаграммы или блобограммы (Forest plot). Оценку статистической гетерогенности выполняли с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I<sup>2</sup>. Интерпретация оценки статистической гетерогенности по индексу I<sup>2</sup> проводилась по рекомендациям Кокрановского сообщества, согласно которому I<sup>2</sup> = 0–40% соответствует незначительной гетерогенности; 30–60% – умеренной гетерогенности; 50–90% – значительной гетерогенности; 75–100% – высокой гетерогенности. Также оценка статистической гетерогенности оценивалась по p-value, определенному с помощью критерия  $\chi^2$ , где  $p < 0,1$  – наличие статистически значимой гетерогенности, а  $p \geq 0,1$  – отсутствие значимой статистической гетерогенности. Выраженность эффекта оценивали с помощью отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Эффект считался статистически значимым при  $p < 0,05$ . Для расчета ОШ с целью оценки эффекта использовали модель фиксиро-

ванных эффектов. Возможное наличие систематических ошибок, связанных с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований, анализировали с помощью визуальной оценки воронкообразной диаграммы (Funnel plot).

## Результаты

### Результаты поиска литературы

В результате поиска по ключевым словам в базе данных PubMed и Google Scholar всего было найдено 248 публикаций. Число публикаций после удаления дубликатов составило 241. После анализа заголовков и аннотаций поставленной цели соответствовали 40 публикаций. Наиболее частыми причинами исключения статей были несоответствие поставленной цели, отсутствие данных по количеству исследуемых исходов к каждой группе, а также исключались обзорные статьи, обсуждения, мнения отдельных экспертов.

Таким образом, окончательно в наш обзор было отобрано 19 исследований, процесс отбора релевантных исследований показан на схеме 1 (представлена в дополнительных материалах на сайте журнала).

### Общая характеристика исследований

Общее количество пациентов с тромбозом левого желудочка, включенных в наш мета-анализ, составило 2970 человек, из них 1879 – мужчины (74,3%). Отобранные статьи были опубликованы с 2018 по 2021 гг. Средний возраст больных составил 58,8 лет, средняя продолжительность периода наблюдения – 17,9 месяцев. Данные о дизайне исследования, конечных точках, исходных характеристиках пациентов обобщены в таблицах 1 и 2.

### Риск систематической

#### ошибки во включенных исследованиях

Воронкообразные графики для тромбоэмболических событий, кровотечений и резольюции тромба не продемонстрировали признаков систематической ошибки публикации (рис. 1, представлен в дополнительных материалах на сайте журнала)

### Тромбоэмболические события

Данные о тромбоэмболических исходах были доступны в 17 исследованиях. Общее количество развития тромбоэмболических событий в группе приема ПОАК составило 10 (14,7% от 720 пациентов), тогда как в группе АВК – 410 (20,6% от 1994 пациентов). При объединенном анализе не было получено статистически значимой разницы развития тромбоэмболических событий применения ПОАК в сравнении с АВК (ОШ 0,86; 95% ДИ: 0,67–1,10;  $p=0,22$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,29$ ,  $I^2=14\%$  (рис. 2 А).

### Геморрагические осложнения

Данные о геморрагических событиях были доступны в 16 исследованиях. Общее количество развития случаев больших кровотечений в группе приема ПОАК составило 50 (7,1% от 703 пациентов), тогда как в группе АВК – 173 (8,9% от 1952 пациентов). Мета-анализ показал, что частота геморрагических событий снижалась в группе приема ПОАК, однако данные различия не достигли статистической значимости (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,55–1,07;  $p=0,12$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,39$ ,  $I^2=6\%$  (рис. 2 Б).

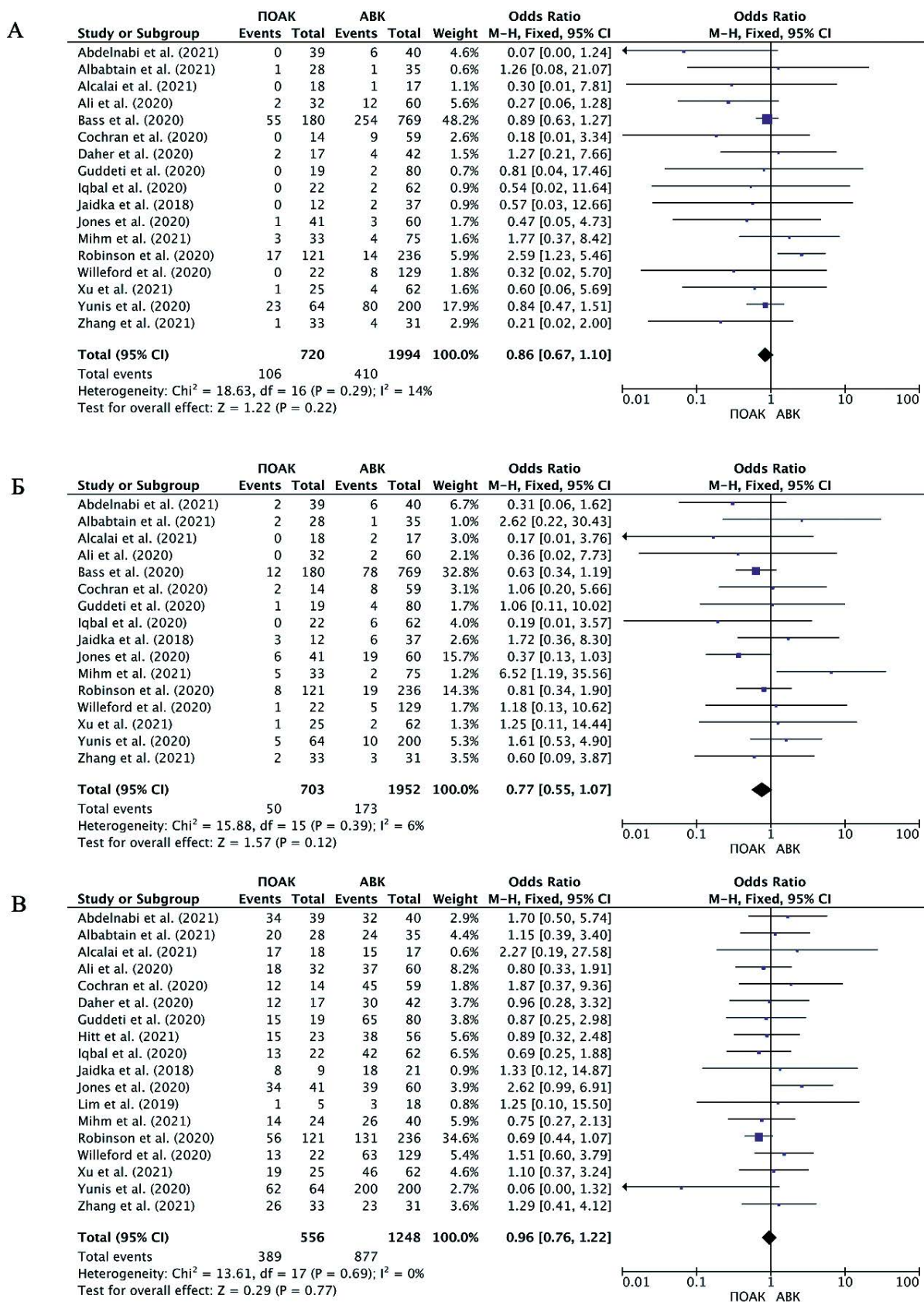
### Резолюция тромба ЛЖ

Данные о резольюции тромба в ЛЖ по результатам ЭхоКГ на фоне приема ПОАК в сравнении с варфарином были доступны в 18 исследованиях. Общее количество пациентов с резольюцией тромба в группе приема ПОАК составило 389 (70,0% от 556 пациентов), тогда как в группе АВК – 877 (70,3% от 1248 пациентов). Мета-анализ показал, что сравнение групп приема ПОАК с АВК не выявило статистически значимой разницы в частоте резольюции тромба ЛЖ (ОШ 0,96; 95% ДИ: 0,76–1,22;  $p=0,77$ ). Тест на неоднородность не был значимым,  $p=0,69$ ,  $I^2=0\%$  (рис. 2 В).

## Обсуждение

В нашем исследовании при проведении сравнительного анализа двух режимов антикоагулянтной терапии – различных ПОАК и АВК для лечения тромбоза ЛЖ – не было выявлено статистически значимых различий в отношении достижения конечных точек эффективности и безопасности, таких как тромбоэмболические события, кровотечения и резольюция тромба. Полученные нами результаты говорят о возможности применения ПОАК у данной когорты больных. ПОАК имеют немало преимуществ перед АВК и давно привлекли к себе внимание исследователей со всего мира, поскольку они показали свою эффективность и безопасность, сравнимую с применением АВК при различных заболеваниях, требующих применения антикоагулянтов. В последние годы резко возросло количество публикаций, посвященных ПОАК, в том числе и их применению при лечении тромбоза ЛЖ. Нами был проведен анализ 19 исследований, которые включали в себя 2970 больных – больше, чем в предшествующих опубликованных мета-анализах. За последние два года было опубликовано несколько крупных мета-анализов, исследующих данную тематику. Один из последних крупных мета-анализов [32], который включал в себя 18 исследований (всего 2666 больных), также не показал статистически значимых различий в частоте развития кровотечений, тромбоэмболий и резольюции тромба. Интересно, что в этом исследовании [32] применение ПОАК в сравнении с АВК ассоциировалось со статистически значимым

Рисунок 2. «Форест» диаграмма отношения шансов (логарифмическая шкала) для (А) тромбоземболических рисков, (Б) геморрагических осложнений и (В) резольции тромба при приеме ПОАК в сравнении с АВК



Центр каждой линии представляет ОШ для каждого исследования, а концы горизонтальных линий представляют 95% ДИ. Сплошная вертикальная линия представляет ОШ, равное 1. ПОАК – прямой оральный антикоагулянт, АВК – антагонист витамина К, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 1. Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

| Исследование (первый автор), год | Пациентов, (n) | Дизайн исследования       | Группа АВК, n (%) | Группа ПОАК, n (%) | Тип ПОАК, дозировка, n (%)                                                                                 | Конечные точки                                                                                  | Период наблюдения, мес.                       |
|----------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Abdelnabi et al. (2021) [17]     | 79             | Рандомизированное         | 40 (50,6)         | 39 (49,4)          | Ривароксабан 20 мг/сут., 100%                                                                              | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                           | 6                                             |
| Albatain et al. (2021) [18]      | 63             | Ретроспективное когортное | 35 (55,6)         | 28 (44,4)          | Ривароксабан 20 мг/сут., 100%                                                                              | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность                               | Ривароксабан 9,5 [6–32,5], варфарин 14 [3–41] |
| Alcalai et al. (2021) [19]       | 35             | Рандомизированное         | 17 (48,6)         | 18 (51,4)          | Апиксабан 10 мг/сут., 100%                                                                                 | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность     | 3 [2,8–3,1]                                   |
| Ali et al. (2020) [20]           | 92             | Ретроспективное когортное | 60 (65,2)         | 32 (34,8)          | Ривароксабан 18 (56,3%), Апиксабан 13 (40,6%), Дабигатран 1 (3,1%)                                         | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность                               | 12                                            |
| Bass et al. (2020) [21]          | 949            | Ретроспективное когортное | 769 (81)          | 180 (19)           | Ривароксабан 77 (42,8%), Апиксабан 79 (43,9%), Дабигатран 29 (16,1%)                                       | Тромбоэмболия, большое кровотечение                                                             | 3                                             |
| Cochran et al. (2020) [8]        | 73             | Ретроспективное когортное | 59 (80,8)         | 14 (19,2)          | Ривароксабан, Апиксабан, Дабигатран, Эдоксабан                                                             | Резолюция тромба, инсульт, острый коронарный синдром (ОКС), смерть от всех причин, кровотечение | 12                                            |
| Daher et al. (2020)* [22]        | 59             | Ретроспективное когортное | 42 (71,2)         | 17 (28,8)          | Ривароксабан 15–20 мг/сут 4 (23,5%), Апиксабан 5–10 мг/сут. 12 (70,6%), Дабигатран 220–300 мг/сут 1 (5,9%) | Резолюция тромба, тромбоэмболия                                                                 | 3                                             |
| Guddeti et al. (2020) [9]        | 99             | Ретроспективное когортное | 80 (81)           | 19 (19)            | Ривароксабан 2 (10,5%), Апиксабан 15 (78,9%), Дабигатран 2 (10,5%)                                         | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                           | Медиана 12, среднее 10,4±3,4                  |
| Hitt et al. (2021) [23]          | 76             | Ретроспективное когортное | 56 (73,7)         | 23 (30,3)          | н/д                                                                                                        | Резолюция тромба                                                                                | 4,9 [0,3–22,7]                                |
| Iqbal et al. (2020) [10]         | 84             | Ретроспективное когортное | 62 (73,9)         | 22 (26,2)          | Ривароксабан 20 мг/сут. 13 (59,1%), Апиксабан 10 мг/сут. 8 (36,4%), Дабигатран 300 мг/сут. 1 (4,5%)        | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность     | 36±16,8                                       |
| Jaidka et al. (2018) [24]        | 49             | Ретроспективное когортное | 37 (75,5)         | 12 (24,5)          | н/д                                                                                                        | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                           | 6                                             |
| Jones et al. (2020) [25]         | 101            | Проспективное когортное   | 60 (59,4)         | 41 (40,6)          | Ривароксабан 15–20 мг/сут. 59 (58,5%), Апиксабан 5–10 мг/сут. 37 (36,5%), Эдоксабан 30–60 мг/сут. 5 (5,5%) | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность                               | 26,4                                          |
| Lim et al. (2019) [26]           | 23             | Ретроспективное когортное | 18 (78,3%)        | 5 (21,7)           | Ривароксабан 2 (8,7%), Дабигатран 3 (13,0%)                                                                | Резолюция тромба                                                                                | 24                                            |
| Mihm et al. (2021) [27]          | 108            | Ретроспективное когортное | 75 (69,4)         | 33 (30,6)          | Ривароксабан 10 (56,3%), Апиксабан 23 (40,6%)                                                              | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, смертность                               | 6                                             |
| Robinson et al. (2020) [11]      | 514            | Ретроспективное когортное | 300 (58,4) **     | 185 (36,0) **      | Ривароксабан 46 (24,9%), Апиксабан 141 (76,2%), Дабигатран 9 (4,9%)                                        | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение,                                          | 11,7 [1,7–28,9]                               |
| Willeford et al. (2020) [28]     | 151            | Ретроспективное когортное | 129 (85,4)        | 22 (14,6)          | Ривароксабан 18 (81,8%) (17–15 мг/сут., 1–20 мг/сут), Апиксабан 4 (18,2%) (1 по 5 мг/сут., 3 по 10 мг/сут) | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                           | 8,5 [3,3–11,4]                                |

Таблица 1 (продолжение). Общая характеристика исследований, включенных в систематический обзор

| Исследование (первый автор), год | Пациентов, (n) | Дизайн исследования       | Группа АВК, n (%) | Группа ПОАК, n (%) | Тип ПОАК, дозировка, n (%)                                                     | Конечные точки                                                                              | Период наблюдения, мес. |
|----------------------------------|----------------|---------------------------|-------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Xu et al. (2021) [29]            | 87             | Ретроспективное когортное | 62 (71,3)         | 25 (28,7)          | Ривароксабан 46 (24,9%) (10–20 мг/сут.), Дабигатран 9 (4,9%) (220–300 мг/сут.) | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение, повторная госпитализация, смертность | 28,44±25,2              |
| Yunis et al. (2020) [30]         | 264            | Ретроспективное когортное | 200 (75,8)        | 64 (24,2)          | н/д                                                                            | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                       | 24                      |
| Zhang et al. (2021) [31]         | 64             | Ретроспективное когортное | 31 (48,4)         | 33 (51,6)          | Ривароксабан 33 (100%)                                                         | Резолюция тромба, тромбоэмболия, большое кровотечение                                       | 25                      |

\* В дальнейший анализ вошло 64 пациента из 108, так как им было выполнено ЭхоКГ через 6 месяцев.

\*\* Эти группы также включали в себя смешанную когорту из 64 больных – группу, где была выполнена смена антикоагулянтной терапии, таким образом в окончательный анализ в группу приема варфарина вошло 236 пациентов, а в группу приема ПОАК – 121 пациент. АВК – антагонист витамина К, ПОАК – прямые оральные антикоагулянты, н/д – нет данных.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

| Исследование (первый автор), год | Возраст (лет)     | Мужской пол, n % | АГ, n (%)  | СД, n (%)  | ФП, n (%)  | ИМ в анамнезе, n (%) | Средняя ФВ ЛЖ, % | Антиагрегантная терапия                                                          |
|----------------------------------|-------------------|------------------|------------|------------|------------|----------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Abdelnabi et al. (2021) [17]     | 49,6±12,5         | 57 (72,2)        | 42 (53,1)  | 42 (53,1)  | н/д        | н/д                  | 36,6             | ДАТТ 42 (53,1)                                                                   |
| Albabbain et al. (2021) [18]     | 58,6±16,7         | 58 (92,1)        | 32 (58)    | 16 (25,4)  | 3 (4,8)    | 41 (65,1)            | 26,86±7,9        | Аспирин 39 (61,9), Клопидогрел 33 (52,4)                                         |
| Alcalai et al. (2021) [19]       | 57,15±11,55       | 28 (80)          | 14 (40)    | н/д        | н/д        | н/д                  | 35,5±6           | ДАТТ 35 (100), через 1 месяц – монотерапия клопидогрелом 35 (100)                |
| Ali et al. (2020) [20]           | 59±14             | 75 (81,5)        | н/д        | 27 (29,3)  | 27 (29,3)  | н/д                  | 23,1±10,3        | Аспирин 60 (65,4), Клопидогрел 13 (14,55), Тикагрелор 1 (0,91), Прасугрел 21,82) |
| Bass et al. (2020) [21]          | 62,5±16           | 670 (70,6)       | н/д        | н/д        | 463 (48,8) | 520 (54,8)           | н/д              | Антиагреганты 512 (54,0)                                                         |
| Cochran et al. (2020) [8]        | 56,75 (36,5–78,5) | 56 (89)          | н/д        | 30 (41,1)  | н/д        | 43 (58,9)            | н/д              | NR                                                                               |
| Daher et al. (2020) [22]         | 62±14             | 49 (83,1)        | 27 (45,7)  | 11 (18,6)  | н/д        | н/д                  | 37±11            | Аспирин 38 (64,4), Клопидогрел/Тикагрелор/Прасугрел 28 (47,5)                    |
| Guddeti et al. (2020) [9]        | 61±12,3           | 70 (71)          | 76 (76,8)  | 37 (37,4)  | н/д        | 54 (54,5)            | 25               | Аспирин 65 (65,7), Клопидогрел 15 (15,2), ДАТТ 13 (13,1)                         |
| Hitt et al. (2021) [23]          | н/д               | н/д              | н/д        | н/д        | н/д        | н/д                  | 36,5             | н/д                                                                              |
| Iqbal et al. (2020) [10]         | 62±14             | 75 (89)          | 27 (32)    | 22 (26)    | 6 (7)      | н/д                  | н/д              | Аспирин 48 (57,1), Клопидогрел 33 (39,3), Тикагрелор 6 (7,1), ДАТТ 32 (38)       |
| Jaidka et al. (2018) [24]        | 59,25±10,7        | 37 (75,5)        | 20 (40,8)  | 8 (16,3)   | н/д        | 3 (6,1)              | 28,35±15,4       | Аспирин 42 (85,7), Клопидогрел 45 (91,8), Тикагрелор 3 (6,1)                     |
| Jones et al. (2020) [25]         | 59,61±14,08       | н/д              | 45 (44,6)  | 17 (16,8)  | н/д        | 16 (15,8)            | 34,48±15,0       | ДАТТ 70 (69,3), Монотерапия антиагрегантом 23 (22,8)                             |
| Lim et al. (2019) [26]           | 55±9,6            | 17 (73,9)        | 13 (56,5)  | 12 (52,2)  | н/д        | н/д                  | 30,8±10,6        | н/д                                                                              |
| Mihm et al. (2021) [27]          | 61,8±14,15        | 77 (71,3)        | 80 (74,1)  | 28 (25,9)  | 28 (25,9)  | н/д                  | 25,7±14,5        | Аспирин 74 (68,6), Клопидогрел 26 (24,1)                                         |
| Robinson et al. (2020) [5]       | 58,4±14,8         | 376 (73,2)       | 263 (51,2) | 128 (24,9) | 75 (14,6)  | н/д                  | 27,95±13,1       | Антиагреганты 241 (46,9)                                                         |

Таблица 2 (продолжение). Общая характеристика пациентов, включенных в систематический обзор

| Исследование (первый автор), год | Возраст (лет) | Мужской пол, n % | АГ, n (%) | СД, n (%) | ФП, n (%) | ИМ в анамнезе, n (%) | Средняя ФВ ЛЖ, % | Антиагрегантная терапия                  |
|----------------------------------|---------------|------------------|-----------|-----------|-----------|----------------------|------------------|------------------------------------------|
| Willeford et al. (2020) [28]     | 56 (49–65)    | 121 (80,1)       | 62 (41,1) | 41 (27,2) | 27 (17,9) | 39 (25,8)            | н/д              | Аспирин 75 (49,7), Клопидогрел 39 (25,8) |
| Xu et al. (2021) [29]            | 61,5±12,7     | 66 (75,9)        | 37 (42,5) | 18 (20,7) | 70 (80,5) | 17 (19,5)            | 36,2±6,5         | Аспирин 38 (43,7)                        |
| Yunis et al. (2020) [30]         | н/д           | н/д              | н/д       | н/д       | н/д       | н/д                  | н/д              | н/д                                      |
| Zhang et al. (2021) [31]         | 60,8±11,85    | 47 (73,4)        | 34 (53,1) | 15 (23,4) | н/д       | н/д                  | 42,15±11,95      | ДААТ 64 (100)                            |

АГ – артериальная гипертензия, ДААТ – двойная антитромботическая терапия; СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, н/д – нет данных

снижением частоты развития инсульта. Однако полученные результаты следует интерпретировать в рамках ограничений включенных исследований: из 18 исследований только два отвечали критериям рандомизированного, остальные же относились к когортным, то есть являлись более восприимчивыми к влиянию конфаундеров и систематической ошибке отбора. Для формирования более обоснованных выводов и повышения уровня доказательности рекомендаций применения ПОАК при тромбозе ЛЖ необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований, что, в свою очередь, связано с рядом проблем изучаемой когорты больных, такими как малое количество пациентов, невозможность провести «слепое» исследование из-за необходимости контроля МНО на фоне приема варфарина, трудности при проведении рандомизации, влияние на исходы приема сопутствующих антиагрегантных агентов.

В нашем исследовании был выполнен анализ подгрупп в зависимости от вида ПОАК. Необходимые данные удалось извлечь не из всех включенных исследований, однако нами были получены интересные результаты, которые могли бы дать основание для проведения исследований сравнения каждого ПОАК по отдельности, по аналогии с исследованиями применения ПОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий (PIONEER AF-PCI, REDUAL-PCI, RE-LY, AUGUSTUS). Так, прием ривароксабана сравнении с АВК статистически значимо (в 4,8 раза) снижал риск тромбоэмболических событий, при отсутствии различий в частоте кровотечений и резольции тромба. В отношении апиксабана были доступны данные только о резольции тромба ЛЖ для трех исследований. Таким образом, в группе приема апиксабана было статистически значимо больше (в 4,88 раза) случаев резольции тромба, чем в группе АВК.

### Ограничения исследования

Во-первых, в нашем мета-анализе значительно различалась продолжительность наблюдения в разных исследованиях, что в итоге могло повлиять на полученные результаты. Во-вторых, все исследования в этом мета-анализе, кроме двух, были нерандомизированными и подвержены систематической ошибке. В-третьих, во включенных исследованиях различалось определение большого кровотечения, поскольку в исследованиях использовались разные критерии кровотечения, такие как BARC, GUSTO и TIMI. В-четвертых, нами не была изучена взаимосвязь нахождения МНО в терапевтическом диапазоне с эффективностью и безопасностью лечения АВК, что также могло повлиять на результаты. И, наконец, многие пациенты принимали антитромбоцитарные препараты, которые безусловно увеличивают риск кровотечений и влияют на исходы.

### Выводы

Терапевтическая эффективность и побочные эффекты ПОАК при лечении пациентов с тромбозом левого желудочка были сходны с таковыми у АВК в отношении тромбоэмболических событий, кровотечений и резольции тромба. ПОАК могут быть достойной альтернативой АВК при лечении тромбоза ЛЖ.

### Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 08.06.2022

### СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014;45(7):2160–236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024
- Solheim S, Seljeflot I, Lunde K, Bjørnerheim R, Aakhus S, Forfang K et al. Frequency of Left Ventricular Thrombus in Patients With Anterior Wall Acute Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention and Dual Antiplatelet Therapy. The American Journal of Cardiology. 2010;106(9):1197–200. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.06.043

3. Mao TF, Bajwa A, Muskula P, Coggins TR, Kennedy K, Magalski A et al. Incidence of Left Ventricular Thrombus in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated with Percutaneous Coronary Intervention. *The American Journal of Cardiology*. 2018;121(1):27–31. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.09.010
4. 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. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(7):1111–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.12.015
5. Robinson AA, Jain A, Gentry M, McNamara RL. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. 2016;221:554–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.069
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, de Lemos JA et al. 2013 ACCF/AHA Guideline 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. *Circulation*. 2013;127(4):e362–e425. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6
7. Mekaj A, Mekaj Y, Duci S, Miftari E. New oral anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2015;11:967–77. DOI: 10.2147/TCRM.S84210
8. Cochran JM, Jia X, Kaczmarek J, Staggers KA, Rifai MA, Hamzeh IR et al. Direct Oral Anticoagulants in the Treatment of Left Ventricular Thrombus: A Retrospective, Multicenter Study and Meta-Analysis of Existing Data. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2021;26(2):173–8. DOI: 10.1177/1074248420967644
9. 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. *The American Journal of Medicine*. 2020;133(12):1488–91. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.05.025
10. 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 Failure*. 2020;7(5):2032–41. DOI: 10.1002/ehf2.12718
11. 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 Cardiology*. 2020;5(6):685–92. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0652
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*. 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
13. Sereda AP, Andrianova MA. Study Design Guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2019;25(3):165–84. DOI: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898
15. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European Journal of Epidemiology*. 2010;25(9):603–5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z
16. Cochrane Collaboration. Review Manager (RevMan). Version 5.4.1. Av. at: [https://training.cochrane.org/system/files/uploads/protected\\_file/RevMan5.4\\_user\\_guide.pdf](https://training.cochrane.org/system/files/uploads/protected_file/RevMan5.4_user_guide.pdf). 2020.
17. 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). *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(12):1590–2. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.049
18. Albabtain MA, Alhebaishi Y, Al-Yafi O, Kheirallah H, Othman A, Alghosoon H et al. Rivaroxaban versus warfarin for the management of left ventricle thrombus. *The Egyptian Heart Journal*. 2021;73(1):41. DOI: 10.1186/s43044-021-00164-7
19. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, Yagel O, Rashad R, Ibrahimli M et al. Apixaban vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus: a prospective multicentre randomized clinical trial. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2022;8(7):660–7. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvab057
20. Ali Z, Isom N, Dalia T, Sami F, Mahmood U, Shah Z et al. Direct oral anticoagulant use in left ventricular thrombus. *Thrombosis Journal*. 2020;18(1):29. DOI: 10.1186/s12959-020-00242-x
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. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;52(2):S17–22. DOI: 10.1007/s11239-020-02371-6
22. 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. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(4):343–53. DOI: 10.1007/s40261-020-00898-3
23. Hitt N, Putz J, Kladstrup C, Anderson D, Hamilton R, Koranne K et al. Direct Oral Anticoagulants As a Treatment for Left Ventricular Thrombus. *Chest*. 2021;160(4):A264. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.272
24. Jaidka A, Zhu T, Lavi S, Johri A. Treatment of Left Ventricular Thrombus Using Warfarin Versus Direct Oral Anticoagulants Following Anterior Myocardial Infarction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(10):S143. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.07.194
25. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, Fhadil 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. *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(5):398–404. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvaa096
26. Lim CW, Mamat RM, Hishammudin IA, Danuri N, Najme Khir R, Ibrahim KS et al. Left Ventricular Thrombus: Patient Characteristics and Treatment from a Single Tertiary Centre’s Experience. *International Journal of Cardiology*. 2019;297:20–1. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.11.056
27. Mihm AE, Hicklin HE, Cunha AL, Nisly SA, Davis KA. Direct oral anticoagulants versus warfarin for the treatment of left ventricular thrombosis. *Internal and Emergency Medicine*. 2021;16(8):2313–7. DOI: 10.1007/s11739-021-02788-8
28. Willeford A, Zhu W, Stevens C, Thomas IC. Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin in the Treatment of Left Ventricular Thrombus. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(7):839–45. DOI: 10.1177/1060028020975111
29. Xu Z, Li X, Li X, Gao Y, Mi X. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for patients with left ventricular thrombus. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(9):9427–34. DOI: 10.21037/apm-21-1683
30. Yunis A, Seese L, Stearns B, Genuardi M, Thoma F, Kilic A. Direct Oral Anticoagulants Are Effective Therapy in Treating Left Ventricular Thrombi. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(11):948. DOI: 10.1016/S0735-1097(20)31575-8
31. 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 and Vessels*. 2022;37(3):374–84. DOI: 10.1007/s00380-021-01921-z
32. Michael F, Natt N, Shurrah M. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Left Ventricular Thrombi: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open*. 2021;3(9):1169–81. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.04.007