

АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТРОМБОЗА В ЛЯВА КАМЕРА СЛЕД ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ СЪС ST- ЕЛЕВАЦИЯ. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Димитър Христов, Розен Григоров

*Втора кардиологична клиника - интервенционна
кардиология, УМБАЛ „Света Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна
Първа катедра по вътрешни болести,
Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна*

ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH LEFT VENTRICULAR THROMBOSIS AFTER ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST ELEVATION. A CASE REPORT

Dimitar Hristov, Rozen Grigorov

*Second Cardiology Clinic–Interventional
Cardiology, St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna
First Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine,
Medical University of Varna*

РЕЗЮМЕ

Тромбозата в лява камера е често срещано усложнение след преден инфаркт. Представеният от нас клиничен случай е на 49-годишен мъж, постъпващ с клинични, електрокардиографски и ехокардиографски данни за остър коронарен синдром със ST-елевация, усложнен в хода на хоспитализацията с пристенна тромбоза. В статията се обсъждат актуалните препоръки за лечение и възможностите за антикоагулантна терапия.

Ключови думи: *тромбоза в лява камера, остър коронарен синдром, антикоагулантна терапия*

ABSTRACT

Left ventricular thrombosis is frequent complication after anterior myocardial infarction. We present a clinical case of a 49-year-old male, admitted to the hospital with clinical, electrocardiographic, and echocardiographic evidence for acute coronary syndrome with ST-elevation, complicated in the course of hospitalization with mural thrombosis. In the article are discussed the guidelines for treatment and other therapeutic possibilities for anticoagulant therapy.

Keywords: *left ventricular thrombus, acute coronary syndrome, anticoagulant therapy*

УВОД

Факторите, благоприятстващи развитието на тромбоза в лява камера (ЛК), са обширен преден инфаркт с оформена аневризма и потисната фракция на изтласкване <40% (2). Те създават предпоставка за забавяне на кръвотока и активиране на триадата на Вирхов (ендотелна увреда, стаза на кръвта, хиперкоагулабилитет, потенциран от възпалението). По литературни данни варира от 4% до 39 %, в зависимост от пациентската популация, която е проучвана, честотата на проследяване на болните и методите, които са използвани за диагностика (6,7). Интракавитарната тромбоза може да се диагностицира 1 до 2 седмици след прекаран остър коронарен синдром (ОКС). Пациентите, при които се визуализира тромб 48 до 72 часа след прекаран инфаркт, имат по-лоша прогноза, с по-чести усложнения и по-висока смъртност в резултат на ранни усложнения (кардиогенен шок, руптура на свободната стена на ЛК, камерна тахикардия) отколкото от емболизация на тромба (2). Представени през 50-те години на миналия век, вит. К антагонистите бързо стават най-често изписваните антикоагуланти за превенция на

INTRODUCTION

The factors contributing to left ventricular (LV) thrombus formation are large anterior myocardial infarction (MI) with aneurism and reduced ejection fraction <40% (2). They create a predisposition for reduced speed of blood flow and activation of the Virchow's triad (endocardial injury, blood stasis, hypercoagulability due to inflammation). The incidence of LV thrombus formation varies in different reports from 4% to 39%, due to the difference in the studied patients' populations, timing and frequency of screening and the different diagnostic methods that are used (6,7). Intracavitary thrombi can be detected 1–2 weeks after acute coronary syndrome (ACS). Patients in whom mural thrombus is detected early, 48-72 hours after MI, have a poor prognosis due to early complications (cardiogenic shock, left ventricular free wall rupture, ventricular tachycardia) rather than emboli from the LV thrombus (2). Introduced in the 1950s, vit. K antagonists quickly became the most prescribed anticoagulants for prevention of thromboembolic complication. Their major drawback is the narrow therapeutic range, the number of factors influencing their metabolism (drugs, food, alcohol, age, height,

тромбоемболични усложнения. Техният главен недостатък е тесният терапевтичен прозорец, множеството фактори, влияещи на метаболизма им (лекарства, храни, прием на алкохол, възраст, височина, тегло, бъбречна функция, генен полиморфизъм), което изисква индивидуализиран режим на прием при всеки пациент (1). От натрупания все по-голям опит с директните орални антикоагуланти (ДОАК) при пациенти с предсърдно мъждене, дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия се убедихме в техния безопасен профил и удобен режим на прием за пациента. Все повече се търсят доказателства и се провеждат проучвания с цел разширяване на терапевтичните индикации на ДОАК там, където досега са използвани единствено вит. К антагонисти.

ЦЕЛ

Цел на този клиничен случай е да се представи изборът на антикоагулантна терапия при пациент с тромбоза в лява камера и да се обсъдят други терапевтичните възможности.

КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Представяме ви случай на 49-годишен мъж, без придружаващи заболявания и рискови фактори, който не провежда системно терапия в дома. По повод на остро започнала гръдна болка на широка площ, с ирадиация към двете ръце, съпроводена с обилно изпотяване е повикан екип на ЦСМП и след преглед и ЕКГ е регистриран обширен преден инфаркт със ST-елевация (Фиг. 1). В доболичния период пациентът е медикиран с 5000Е хепарин, аспирин, морфин и допамин по повод на хипотония.

От физикалния статус болният е без шийен венозен застой. Везикуларно дишане без прибавени хрипове, ясни сърдечни тонове, без шумове, ритмична сърдечна дейност СЧ: 100 у/м, АН: 130/80 mmHg. Коремът е мек, неболезнен. Крайници: без отоци.

weight, kidney function, genetic polymorphism), which require individual dosage for every patient (1). From the acquired experience with the direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with atrial fibrillation, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, we are convinced of their safety profile and convenient dosing schedule. More evidence is being sought and more surveys are conducted in order to broaden the therapeutic indications of DOAC in areas where only vit. K antagonists have been used.

AIM

The aim of this clinical case is to present the choice of anticoagulant therapy in a patient with LV thrombus and discuss other therapeutic possibilities.

CASE PRESENTATION

We present a case of a 49-year-old male, without concomitant diseases and risk factors, who had not been prescribed any medical therapy at home. Due to an acute chest pain in a large area, irradiating to both arms, accompanied by profuse sweating, an ambulance was called and after examination and ECG a large myocardial infarction with ST-elevation was registered (Fig. 1). In the prehospital period, the patient was given 5000U heparin, aspirin, morphine and dopamine because of hypotension. From the physical examination it was evident that the patient was without jugular venous distention. There was vesicular breathing without crackles, clear heart sounds with no murmurs, regular heart rhythm, HR: 100 b/m, BP: 130/80 mmHg. The abdomen was soft, without pain on palpation. The extremities were without edema.

The laboratory results on admission are shown in Table 1.

The echocardiography on admission revealed wall motion abnormalities of LV: hypo-akinetic interventricular septum in middle and apical third, akinetic apex and hyperkinetic basal third. Control echocardiography on the 3rd day from apical four-chamber

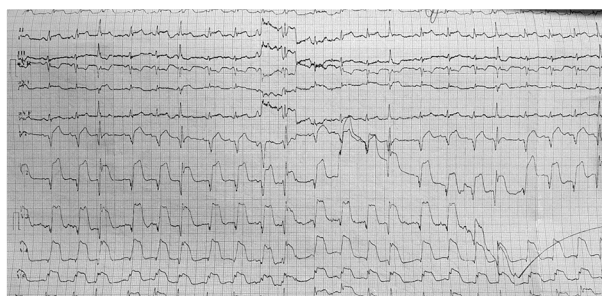


Fig. 1. ECG: Sinus rhythm, normal electric axis, ST-segment elevation in I, II, AVL, V1-V6 up to 10 mm.

Table 1. Laboratory results on admission.

Laboratory Marker	Result	Reference Range
Leukocytes	14.3 $10^9/L$	4.0–10.0 $10^9/L$
Erythrocytes	5.06 $10^{12}/L$	4.5–6.5 $10^{12}/L$
Hemoglobin	137 g/L	130–180 g/L
Platelets	492 $10^9/L$	140–440 $10^9/L$
Creatin kinase	72 u/L	1–190 u/L
Creatine kinase-MB	7.4 u/L	0–25 u/L
Troponin cTnI	0.2 ng/L	0.2–0.32 ng/L
Creatinine	89 $\mu\text{mol}/L$	62–115 $\mu\text{mol}/L$
Sodium	136 mmol/L	132–146 mmol/L
Potassium	3.8 mmol/L	3.5–5.5 mmol/L
Chloride	100 mmol/L	99–109 mmol/L
HDL	0.9 mmol/L	1.0–1.6 mmol/L
LDL	4.07 mmol/L	0–2.6 mmol/L



Fig. 2. Apical LV thrombus.

Лабораторните изследвания при постъпването са представени на (Табл. 1).

Ехокардиографията при постъпването регистрира сегментни нарушения в кинетиката на лява камера с хипо-акинезия на междуклапната преграда в средна и върхова трета, акинезия на върха и хиперкинетична базална трета. При проследяване на 3-ти ден от апикална четирикухинна позиция се визуализира новопоявила се тапицираща тромбоза

view visualized mural LV thrombus with a size of 35/22 mm. The ejection fraction was 38% (Fig.2).

An urgent coronary angiography was conducted. The left anterior descending artery (LAD) was with total thrombotic occlusion. The other arteries were without significant stenosis. The infarct-related artery (IRA) was opened using a 2.5/25 mm balloon and a 3.5/30 mm drug-eluting stent, without remaining stenosis and TIMI 3 blood flow (Fig. 3).

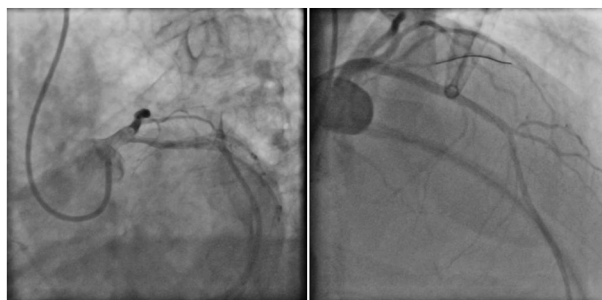


Fig. 3. Coronary angiography: LAD proximal, total thrombotic occlusion (left) and final angiographic result after the intervention (right).

за във върха на лява камера с размери 35/22 мм, фракция на изтласкване: 38% (Фиг. 2).

Проведе се коронарна ангиография в условията на спешност. Регистрира се лява предна десцендентна артерия (LAD) с проксимална, тотална оклузия с тромбоза. Останалите артерии бяха без значими стенози. Реканализира се инфарктната артерия с балон 2.0/25 mm и се постави един медикамент излъчващ стент 3.5/30 mm, без остатъчна стеноза и TIMI 3 кръвоток (Фиг. 3).

Проведе се лечение с хепарин 5000 Е болус и последваща инфузия след перкутанната коронарна интервенция (ПКИ) на скорост 750 Е/ч, с проследяване на активирано парциално тромбопластиново време (aPTT) на 6 часа и достигане на удължаване

The treatment included 5000U heparin bolus and an infusion after percutaneous coronary intervention (PCI) with 750 U/h and assessment of activated partial thromboplastin clotting time (aPTT) every 6 hours reaching therapeutic level of 1.5 times the reference range, ticagrelor loading dose and following treatment with 2 x 90 mg, acetylsalicylic acid 100 mg, high-intensity statin therapy, beta blockers and ACE inhibitors in low dosages, and a mineralcorticoid receptor antagonist.

In the course of treatment were not registered any rhythm and conduction abnormalities. Following troponin levels, peak value was noted on the 2nd day, which remained until the 4th day after the coronary intervention (Table 2).

Table 2. Troponin level during the course of hospitalization.

Day	1	2	3	4	5	6
Troponin cTnI	0.2 ng/L	>180 ng/L	> 180 ng/L	> 180 ng/L	112 ng/L	30.8 ng/L

1,5 пъти, насищане с тикагрелор в ангиографска зала и последващо лечение 2x90mg, ацетилсалицилова киселина 100 mg, високо интензивна статинава терапия, бета-блокатор и АСЕ инхибитор в ниски дози, бримков диуретик, минерал-кортикоиден рецепторен антагонист. В хода на лечението не се регистрираха ритъмно-проводни нарушения. При проследяване на тропонина в динамика се отчете максимална стойност на 2-ри ден, която се задържа трайно до 4-ти ден след коронарната интервенция (Табл. 2).

Пациентът се дехоспитализира на 7-ми ден, без прояви на сърдечна недостатъчност, с двойна антитромботична терапия, включваща вит. К антагонист и P2Y12 инхибитор, високо интензивна статинава терапия, ниски дози бета-блокатор и АСЕ инхибитор, гастропротектор.

ОБСЪЖДАНЕ

Литературният обзор показва, че Европейските препоръки за лечение на STEMI от 2017 г. препоръчват при наличие на ЛК тромбоза антикоагулация за поне 6 месеца, без да уточняват вида на антикоагуланта (3). От 2013 г. препоръките на Американското дружество по кардиология (AHA) са за антикоагулация с вит. К антагонист за поне 3 месеца (4). От 2021 г. препоръките за превенция на инсулт и транзиторни исхемични атаки на (AHA) обозначават с клас IIb, безопасността на директните орални антикоагуланти (ДОАК) при пациенти с инсулт и ЛК тромбоза. Според тях възможността

The patient was discharged on the 7th day without signs and symptoms of heart failure, with double antithrombotic therapy including a vit. K antagonist and P2Y12 inhibitor, high-intensity statin therapy, low-dosages of beta blockers and ACE inhibitors, and a proton-pump inhibitor.

DISCUSSION

The literature review, shows that the European guidelines for treatment of STEMI from 2017, recommend anticoagulation for at least 6 months for LV thrombus, without specifying the type of anticoagulant (3). The guidelines of the American Heart Association (AHA) from 2013 recommend anticoagulation for at least 3 months with a vit. K antagonist (4). From 2021, the guidelines for prevention of stroke and transient ischemic attack of AHA classify the safety of direct oral anticoagulants (DOAC) in patients with an LV thrombus as IIb. They state that the safety of anticoagulation with a direct oral anticoagulant to reduce risk of recurrent stroke is uncertain (5).

Meta-analysis of 3 small randomized trials, consisting of a total of 139 patients found DOACs to be non-inferior to vit. K antagonists, regarding the mortality, stroke, or LV thrombus resolution. The major bleeding with DOAC was reduced in comparison with the vit. K antagonists (2.86% with DOAC and 13.2% with warfarin) (8). A second meta-analysis, including 8 randomized and nonrandomized trials with a pooled sample of 1200 patients, confirmed those results (9). Another meta-analysis, consisting of 2 randomized

те да намалят риска от нов инсулт е несигурна (5). Мета-анализ на 3 малки рандомизирани проучвания, състоящи се от общо 139 пациенти, открива, че ДОАК са поне толкова ефективни, колкото и вит. К антагонистите, що се отнася до смъртност, инсулт или резорбиране на ЛК тромба. Също така голямото кървене при употреба на ДОАК отколкото с вит. К антагонистите е значително по-малко (2,86% с ДОАК и 13,2% с варфарин) (8). Втори мета-анализ, включващ 8 рандомизирани и нерандомизирани проучвания с 1200 пациенти, потвърждава същите резултати (9). Друг мета-анализ, състоящ се от 2 рандомизирани проучвания и 16 кохортни с 2666 пациенти, открива статистически значима редукция на остриите мозъчно-съдови инциденти при употреба на ДОАК сравнено с вит. К антагонист (10). Въпреки това не се отбелязва значима разлика в смъртността, кървенето и системния емболизъм. В още 2 мета-анализа, съответно с 8 ретроспективни проучвания и 1955 пациенти, 12 проучвания и 2322 пациенти, потвърждават, че ДОАК са поне толкова ефективни и безопасни колкото вит. К антагонистите (11,12). При всички цитирани проучвания и мета-анализи, се използват пълните дози на директните антикоагуланти, без да се включват пациенти с бъбречна недостатъчност, което би наложило редукция на дозата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базата на всички проведени до момента проучвания и мета-анализи ДОАК могат да се смятат като алтернатива на вит. К антагонистите при пациенти с ЛК тромбоза и най-вече при тези болни, при които поддържането и проследяването на INR е трудно. Необходим е индивидуализиран подход при преценката за анти тромботична терапия.

Адрес за кореспонденция:

Димитър Христов
Втора кардиологична клиника - инвазивна кардиология
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9000
e-mail: d.hristovmd@gmail.com

trials and 16 cohort trials with 2666 patients, showed statistically significant reduction of stroke with DOAC compared to vit. K antagonists (10). However, there is no significant difference in the overall mortality, bleeding, and systemic embolism. In yet another 2 meta-analyses with 8 retrospective studies and 1955 patients, 12 studies and 2322 patients, the noninferiority and safety of DOAC compared to vit. K antagonists was confirmed (11,12). All cited surveys and meta-analyses used the full dosage of DOACs, excluding patients with kidney failure, which would require reduction of the dosage.

CONCLUSION

Regarding all currently available data from the surveys and meta-analyses, DOAC can be considered as an alternative to vit. K antagonists in patients with LV thrombus and primarily in those patients, in whom a therapeutic INR range is difficult to achieve consistently. An individual approach is necessary in the choice of antithrombotic therapy.

Address for correspondence:

Dimitar Hristov
Second Cardiology Clinic–Interventional Cardiology
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenski Blvd
9000 Varna
e-mail: d.hristovmd@gmail.com

REFERENCES

1. Wen MS, Lee MT. Warfarin Pharmacogenetics: New Life for an Old Drug. Acta Cardiol Sin. 2013;29(3):235-42.
2. Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Bhatt DL, Solomon SD, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease, 2 Vol Set: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 12 ed. Elsevier; 2021.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 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(2):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
4. Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. Circulation. 2004;
5. Correction to: 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American

- Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2021;52(7):e483-4. doi: 10.1161/STR.0000000000000383.
6. Habash F, Vallurupalli S. Challenges in management of left ventricular thrombus. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017; 11:203–213. doi: 10.1177/1753944717711139
7. McCarthy CP, Vaduganathan M, McCarthy KJ, Januzzi JL, Bhatt DL, McEvoy JW. Left ventricular thrombus after acute myocardial infarction: screening, prevention, and treatment. *JAMA Cardiol*. 2018; 3:642–649. doi: 10.1001/jamacardio.2018.1086
8. Sayed A, Ghonim M, Ghonim M, Awad AK, Saleh Y, Abdelfattah O. Are direct oral anticoagulants preferable to warfarin for the treatment of left ventricular thrombi? A bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J Plus Cardiol Res Pract*. 2021; 12:1–3
9. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, Bianco C, Shimizu M, Shiga T, Hashiguchi M. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One*. 2021; 16:e0252549. doi: 10.1371/journal.pone.0252549
10. 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; 3:1169–1181. doi: 10.1016/j.cjco.2021.04.007
11. Dalia T, Lahan S, Ranka S, Goyal A, Zoubek S, Gupta K, Shah Z. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2021; 19:7. doi: 10.1186/s12959-021-00259-w
12. Salah HM, Goel A, Saluja P, Voruganti D, Al'Aref SJ, Paydak H, Devabhaktuni SR. Direct oral anticoagulants versus warfarin in left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis [published online August 2, 2021]. *Am J Ther*. doi: 10.1097/MJT.0000000000001432