

Badanie X-VeRT — czy rozwiało wszystkie wątpliwości?

prof. dr hab. n. med. Beata Wożakowska-Kapłon

I Klinika Kardiologii i Elektroterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce



W trakcie ostatniego Kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) w Barcelonie byliśmy świadkami prezentacji wyników badania X-VeRT (*eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTrial fibrillation scheduled for car-*

dioversion), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania doustnego antykoagulantu nie-antagonisty witaminy K (DAnonVK) — riwaroksabanu — w porównaniu z leczeniem antagonistą witaminy K u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (AF) poddawanych planowej kardiowersji [1, 2]. W ślad za ogłoszeniem wyników badania pojawiła się publikacja Cappato i wsp. w „*European Heart Journal*” [1]. W niniejszym wydaniu „Kardiologii Polskiej” możecie się Państwo zapoznać z niezwykle precyzyjnym i przejrzystym przedstawieniem przez dra n. med. Marcina Barylskiego rezultatów badania X-VeRT [2]. W badaniu X-VeRT wykazano, że riwaroksaban stanowi skuteczną i bezpieczną alternatywę dla antagonistów witaminy K u chorych z niezastawkowym AF kwalifikowanych do kardiowersji, niezależnie od rodzaju przyjętej strategii. Wyniki badania nie były dużym zaskoczeniem. Znana już bowiem była publikacja Picciniego i wsp. [3] z 2013 r. będąca subanalizą badania ROCKET-AF, dowodząca, że riwaroksaban jest równie skuteczny jak warfaryna u chorych z AF, u których w trakcie trwania próby wykonano kardiowersję elektryczną. W pracy tej dokonano łącznej oceny chorych z kardiowersją i ablacją, a opisywana populacja liczyła mniej niż 400 osób [3]. Unikalność badania X-VeRT polega na tym, że jest to pierwsza prospektywna, randomizowana próba oceniająca skuteczność i bezpieczeństwo stosowania DAnonVK u pacjentów z AF poddawanych kardiowersji elektrycznej [2].

W wytycznych dotyczących postępowania w AF z 2012 r. rekomendowanych przez ESC dopuszczano w terapii u chorego przed kardiowersją spośród dostępnych DAnonVK jedynie dabigatran, ale już w kolejnych latach w praktycznych rekomendacjach *European Heart Rhythm Association* (EHRA) z 2013 r. oraz w wytycznych północno-amerykańskich towarzystw naukowych z 2014 r. zaakceptowano w przygotowaniu pacjenta przed kardiowersją wszystkie DAnonVK zarejestro-

wane w profilaktyce udaru u chorych z niezastawkowym AF, tj. dabigatran, riwaroksaban i apiksaban [4–6]. Stało się to dzięki wcześniejszej publikacji wyników subanaliz badań ROCKET AF, RE-LY i ARISTOTLE dotyczących podgrup pacjentów poddawanych kardiowersji i porównaniu ich z chorymi przyjmującymi antagonistów witaminy K [3, 7, 8]. Niemniej jednak brak wpisu takiego wskazania w charakterystyce produktu leczniczego powodował szczególną ostrożność w postępowaniu „*out of label*” w przypadku osób leczonych riwaroksabanem i przygotowywanych do kardiowersji. Wyniki badania X-VeRT i wpisanie tego wskazania do charakterystyki produktu leczniczego uprawomocnia takie nasze działania. Dodatkową zaletą badania X-VeRT w odniesieniu do polskich pacjentów jest fakt, że w 73% przypadków osoby zrekrutowane do badania pochodziły z Europy. Przygotowanie chorego do planowej kardiowersji wymaga, wg obowiązujących standardów, najmniej 3 tygodni doustnej antykoagulacji, co jak wiedzą praktycy w przypadku antagonistów witaminy K najczęściej przedłuża się przynajmniej do 4 tygodni, a wynika z czasu niezbędnego do ustalenia terapeutycznego międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR). Wyniki badania X-VeRT dotyczące protokołu kardiowersji opóźnionej bardzo wyraźnie wykazały średnio 8-dniowy zysk czasowy dla pacjentów przygotowywanych do kardiowersji przy użyciu riwaroksabanu. Taka możliwość wykonania kardiowersji o 8 dni, a nierzadko kilkanaście lub kilkadziesiąt dni wcześniej, to zwiększona szansa na utrzymanie rytmu zatokowego i zatrzymanie procesu przebudowy elektrycznej, strukturalnej i wydzielniczej przedsionków. Stanowi to niepodważalną korzyść wynikającą z zastosowania DAnonVK w tej populacji chorych, na pewno wartą docenienia.

Czy jednak publikacja wyników badania X-VeRT przyczyni się do zmiany sposobu przygotowywania chorych do kardiowersji w ośrodku, którym kieruję? Dotychczas u wszystkich pacjentów przygotowywanych do kardiowersji, a przyjmujących jeden z trzech zarejestrowanych DAnonVK: dabigatran, riwaroksaban lub apiksaban wykonywaliśmy przed tym zabiegiem przezprzełykowe badanie echokardiograficzne. Wyjątek stanowiły osoby niewyrażające zgody na badanie, które jednocześnie pisemnie potwierdziły systematyczne przyjmowanie DAnonVK wg ustalonych wskazań. Spośród ponad 60 chorych przygotowywanych w ten sposób do kardiowersji w naszej klinice u 6,6% osób deklarujących

systematyczne przyjmowanie DAnonVK zaobserwowaliśmy w trakcie badania echokardiograficznego krew echogenną bądź rzadziej obecność skrzepliny w lewym przedsionku lub w uszku lewego przedsionka. Skutkowało to odroczeniem terminu zabiegu, a w części przypadków zmianę leku na antagonistę witaminy K, z utrzymaniem docelowej wartości INR między 2,5 a 3,5.

Niezwykle istotnym elementem w przypadku stosowania przez pacjenta antagonisty witaminy K jest możliwość sprawdzenia i udokumentowania prawidłowej antykoagulacji u chorego przygotowywanego do kardiowersji. Takiej adhezencji nie jesteśmy w stanie ustalić w sposób niebudzący wątpliwości w przypadku leczenia DAnonVK, dlatego, zgodnie z praktycznymi rekomendacjami EHRA, należy uzyskać od chorego pisemną deklarację systematycznego nieprzerwanego przyjmowania DAnonVK [5]. Tym bardziej dziwi mnie element protokołu badania X-VeRT dopuszczający aż 20-procentowe odstępstwo od systematycznego przyjmowania rivaroksabanu w grupie pacjentów poddawanych kardiowersji opóźnionej. I chociaż w przypadku badania X-VeRT na 417 pacjentów w grupie rivaroksabanu tylko 1 chory przyjął mniej niż 80% dawek leku, a w grupie antagonisty witaminy K aż u 44% chorych stwierdzono nieodpowiedni poziom antykoagulacji, jestem przekonana, że należy wymagać od pacjentów przyjmowania 100% dawek leku. W moim odczuciu niesystematyczność w terapii u pacjenta stosującego DAnonVK dyskwalifikuje go z planowej kardiowersji, zwłaszcza że niesolidny chory zapewne nie jest w stanie dokładnie określić, czy zapomniał o 3, 6 czy 10 dawkach. Warto także zauważyć, że populacja badania X-VeRT składała się w 62% przypadków z chorych niskiego lub umiarkowanego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych (śr. wynik CHA₂DS₂-VASc wynosił 2,3 punktów). Stopień ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych to również ważny element w przypadku podejmowania decyzji dotyczących wykonania przezprzetykowego badania echokardiograficznego.

Podsumowując, wyniki badania X-VeRT i uzupełnienie charakterystyki produktu leczniczego — rivaroksabanu o wskazania do kardiowersji pozwalają na rozszerzenie armamentarium leków oficjalnie dopuszczonych do zastosowania przy przygotowaniu chorego z AF do kardiowersji, ale nie zwalniają lekarza z ostrożności, kalkulacji ryzyka wystąpienia udaru okołozabiegowego oraz indywidualnych decyzji dotyczących poprzedzenia zabiegu wykonaniem przezprzetykowego badania echokardiograficznego.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al. X-VeRT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; 35: 3346–3355.
2. Barylski M. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rivaroksabanu u chorych z migotaniem przedsionków poddawanych elektrycznej kardiowersji — wyniki badania X-VeRT. *Kardiologia Pol*, 2015; 73 (suppl. II): 11–18.
3. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1998–2006.
4. Craig TJ, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: 1–124.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2094–2106.
6. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
7. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran vs. warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
8. Flaker G, Lopes R, Al-Khatib S et al. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1082–1087.