

Riwaroksaban jest równie skuteczny jak antywitaminy K w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej: wyniki badania ROCKET

Summary of the article:

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 1557–1559

Ewa Szczerba

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Riwaroksaban jest przyjmowanym doustnie, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa. Jego wpływ na krzepnięcie krwi jest bardziej przewidywalny niż działanie antyvitamin K. Ma on również udowodnioną skuteczność w zapobieganiu zakrzepicy żyłnej i w prewencji występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej po operacjach ortopedycznych. Celem prezentowanego badania było porównanie skuteczności riwaroksabanu i warfaryny w prewencji udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy należą do grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka wystąpienia udaru.

Do badania włączono pacjentów z udokumentowanym AF z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru. Ryzyko udaru określano na podstawie obecności udaru, przejściowego ataku niedokrwienego (TIA) lub zatorowości systemowej w wywiadzie lub obecności pozostałych elementów skali CHADS2 (niewydolności serca lub frakcji wyrzutowej $\leq 35\%$, nadciśnienia tętniczego, wieku ≥ 75 lat czy cukrzycy typu 2). Pacjentów losowo przydzielano do grupy otrzymującej riwaroksaban lub warfarynę. Dawka riwaroksabanu wynosiła 20 mg/dz. lub 15 mg/dz. u pacjentów ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego na poziomie 30–49 ml/min. Dawkę warfaryny dostosowywano tak, aby utrzymać wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) między 2,0 a 3,0. Za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto złożony punkt końcowy, w skład którego wchodził udar niedokrwienny lub krwotoczny i zatorowość systemowa. W celu określenia typu udaru wykonywano badania obrazowe ośrod-

kowego układu nerwowego. Dla potwierdzenia zatorowości systemowej wykonywano badanie angiograficzne. Na drugorzędowy punkt końcowy składały się: udar, zatorowość systemowa lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych albo udar, zatorowość systemowa, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawał serca, albo każde z powyższych osobno. Punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa obejmowały poważne krwawienia i krwawienia istotne klinicznie.

Do badania włączono 14 264 pacjentów. Średni okres obserwacji wyniósł 707 dni, a średni okres otrzymywania leków wyniósł 590 dni. W grupie otrzymującej riwaroksaban 23,7% pacjentów zaprzestało przyjmowania leków w porównaniu z 22,2% pacjentów z grupy otrzymującej warfarynę. Z powodu nieprzestrzegania zasad dobrej praktyki klinicznej wykluczono dane z jednego z 1178 ośrodków uczestniczących w badaniu. Średni wiek pacjentów wyniósł 73 lata. Kobiety stanowiły 39,7% grupy badanej. Struktura chorób współistniejących przedstawiała się następująco: na nadciśnienie tętnicze chorowało 90,5% pacjentów, na niewydolność serca — 62,5%, na cukrzycę — 40%. Ponad połowa pacjentów miała w wywiadzie udar, zatorowość systemową lub TIA. Współistniejące schorzenia miały bardzo podobny rozkład procentowy w obu grupach. Średni wynik w skali CHADS2 wyniósł 3,5. Terapeutyczna wartość INR była utrzymywana u pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę przez 55% czasu obserwacji.

Stosując analizę *intention to treat* obserwowano wystąpienie udaru lub zatorowości systemowej u 269 pacjentów

Adres do korespondencji:

stud. med. Ewa Szczerba, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa,
e-mail: ewa_szczerba@poczta.onet.pl

w grupie otrzymującej riwaroksaban (2,1% rocznie) oraz u 306 pacjentów z grupy przyjmującej warfarynę (2,4% rocznie). Wykazano równoważność obu form leczenia [ryzyko względne (RR) w grupie riwaroksabanu 0,88; 95% przedział ufności (CI) 0,74–1,03; $p < 0,001$ dla równoważności], ale nie wykazano przewagi riwaroksabanu ($p = 0,12$). W analizie według faktycznie zastosowanego leczenia pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 189 (1,7%) pacjentów przyjmujących riwaroksaban w porównaniu z 243 (2,2%) z grupy przyjmującej warfarynę ($p = 0,01$ dla przewagi riwaroksabanu). Poważne i istotne klinicznie krwawienia wystąpiły u 1475 osób przyjmujących riwaroksaban i 1449 chorych stosujących warfarynę (14,9% v. 14,5% rocznie; RR 1,03; 95% CI 0,96–1,11; $p = 0,44$). Częstość krwawień wewnątrzczaszkowych była niższa wśród pacjentów przyjmujących riwaroksaban (0,5% v. 0,7% rocznie; RR 0,67; 95% CI, 0,47–0,93; $p = 0,02$), natomiast częstość krwawień z przewodu pokarmowego była wyższa w tej grupie (3,2% v. 2,2%; $p < 0,001$). W grupie riwaroksabanu również rzadziej występowały krwawienia ze skutkiem śmiertelnym (0,2% v. 0,5%; $p = 0,003$). Analizując drugorzędowe punkty końcowe, odnotowano wy-

stąpienie zawałów serca u 101 pacjentów z grupy riwaroksabanu i u 126 osób z grupy przyjmującej warfarynę (0,9% v. 1,1% rocznie; RR w grupie riwaroksabanu 0,81; 95% CI 0,63–1,06; $p = 0,12$). W grupie stosującej riwaroksaban wystąpiło 208 zgonów w porównaniu z 250 w grupie otrzymującej warfarynę (1,9% v. 2,2% rocznie; RR 0,85; 95% CI 0,70–1,02; $p = 0,07$). Brak istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności pomiędzy obiema grupami obserwowano również w analizie *intention to treat*. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riwaroksabanu pozostawały porównywalne z wynikami leczenia warfaryną we wszystkich kwartylach czasu utrzymywania terapeutycznego INR.

Podsumowując, w badaniu ROCKET wykazano, że riwaroksaban jest równie skuteczny jak warfaryna w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy charakteryzują się umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru. Nie zaobserwowano też różnicy w częstości występowania poważnych i istotnych klinicznie krwawień między grupami. Śmiertelne krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowe występowały rzadziej w grupie pacjentów przyjmujących riwaroksaban.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Komentarz do niniejszego artykułu ukaże się w lutym numerze *Kardiologii Polskiej* (2/2012).