

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rivaroksabanu u chorych z migotaniem przedsionków poddawanych elektywnej kardiowersji — wyniki badania X-VeRT

The efficacy and safety of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation undergoing elective cardioversion — the results of X-VeRT trial

Marcin Barylski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Abstract

X-VeRT trial is the first prospective randomised trial evaluating the efficacy and safety of a novel oral anticoagulant — rivaroxaban — compared with vitamin K antagonist therapy in patients undergoing elective cardioversion. The study showed a similar risk of the primary endpoint in both groups, both in terms of efficacy and safety. However, rivaroxaban was associated with significantly shorter time to cardioversion compared with vitamin K antagonists ($p < 0.001$). Based on data from X-VeRT trial, rivaroxaban can be regarded as an effective and safe alternative to vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation scheduled for cardioversion, regardless of strategy type.

Key words: cardioversion, oral anticoagulant, rivaroxaban

Kardiol Pol 2015; 73, supl. II: 11–18



WSTĘP

Migotanie przedsionków (AF) jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca. Częstość występowania AF w populacji ogólnej wynosi 1%, a po 80. roku życia sięga 5–15% [1, 2]. Przywrócenie rytmu zatokowego za pomocą farmakologicznej lub elektrycznej kardiowersji jest uznaną metodą leczenia wielu pacjentów z objawowym

AF [3, 4]. Istnieje jednak okołozabiegowe ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych, a częstość udarów mózgu u osób nieleczonych wcześniej przeciwzakrzepowo wynosi 5–7% [5–7]. Przyjmowanie antagonistów witaminy K (VKA) zmniejsza ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych związanych z kardiowersją do ok. 0,5–1,6% [7, 8]. W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i północno-amerykańskich towarzystw naukowych (AHA/ACC/HRS)

zaleca się stosowanie efektywnej terapii przeciwzakrzepowej przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją oraz przez co najmniej 4 tygodnie po niej [3, 4]. Jako alternatywę dla leczenia przeciwzakrzepowego przed kardiowersją zaleca się wykonanie echokardiografii przezprzełykowej (TEE) w celu wykluczenia skrzepliny w lewym przedsionku lub uszku lewego przedsionka. U pacjentów poddawanych kardiowersji po ocenie za pomocą TEE, u których nie wykazano obecności skrzepliny, powinno się przeprowadzić kardiowersję natychmiast po podaniu heparyny. Leczenie heparyną trzeba kontynuować, dopóki nie zastosuje się skutecznej antykoagulacji doustnej, którą należy utrzymywać przez co najmniej 4 tygodnie po kardiowersji [4, 9].

Nowe doustne antykoagulanty (NOAC) stanowią alternatywę dla VKA w zakresie profilaktyki udaru mózgu i zatorowości obwodowej u chorych z niezastawkowym AF [10–13]. Ponadto wyniki ostatnich analiz *post-hoc* wykazały, że w przygotowaniu pacjenta do kardiowersji dabigatran,

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marcin Barylski, FESC, Klinika Chorób Wewnętrznych i Rehabilitacji Kardiologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. Hallera 1, 90–647 Łódź, tel: +48 42 639 30 80, e-mail: mbarylski3@wp.pl

Copyright © Via Medica

riwaroksaban i apiksaban są tak samo bezpieczne i skuteczne jak VKA, w przypadku kiedy czas trwania antykoagulacji przed kardiowersją jest długi [14–17].

CEL BADANIA I RODZAJ PROTOKOŁU

Badanie X-VeRT (*eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion*) opublikowane w 2014 r. na łamach „*European Heart Journal*”, jest pierwszą prospektywną, randomizowaną próbą oceniającą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania NOAC — riwaroksabanu — w porównaniu z leczeniem VKA (z lub bez heparyny) u pacjentów poddawanych elektrycznej kardiowersji [18].

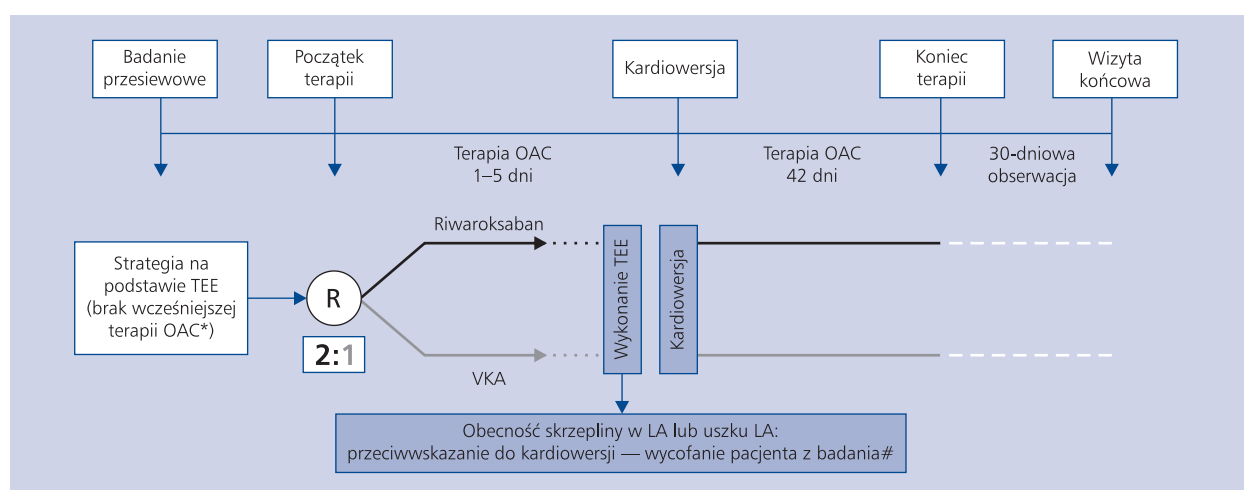
To wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIb, przeprowadzone metodą grup równoległych dotyczyło stabilnych hemodynamicznie pacjentów w wieku ≥ 18 lat, z niezastawkowym AF utrzymującym się ponad 48 h lub o nieznanym czasie trwania, którzy wcześniej byli bądź nie byli leczeni VKA lub NOAC. Chorzy zakwalifikowani do kardiowersji zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 do grup stosujących riwaroksaban lub VKA, a następnie poddani kardiowersji wczesnej (1–5 dni leczenia riwaroksabanem lub VKA przed kardiowersją) lub opóźnionej (3–8 tygodni leczenia riwaroksabanem lub VKA przed kardiowersją) [19].

Główne kryteria wyłączenia stanowiły: istotne hemodynamicznie zwężenie zastawki dwudzielnej, obecność sztucznej zastawki serca, skrzeplina w lewym przedsionku lub uszku lewego przedsionka, ciężki udar mózgu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, jakkolwiek udar mózgu w ciągu ostatnich 14 dni, przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 3 dni [19].

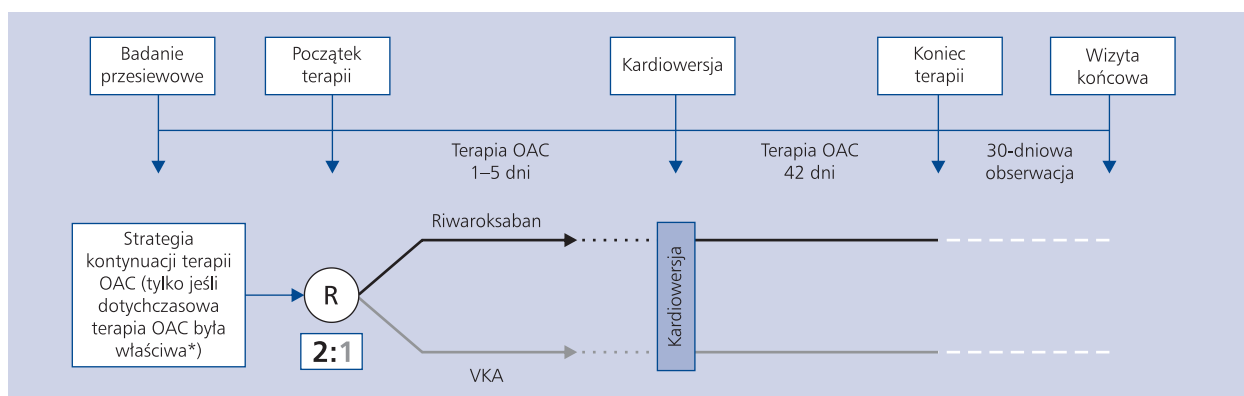
Pacjenci, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy riwaroksabanu, otrzymywali lek w dawce 20 mg raz dziennie lub 15 mg raz dziennie, gdy klirens kreatyniny wynosił 30–49 ml/min. Chorzy przydzieleni do grupy VKA stosowali warfarynę lub inny lek z tej grupy w zależności od standardów postępowania w danym ośrodku, z docelową wartością międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR) wynoszącą 2,5 (2,0–3,0) [19].

Zgodnie z wytycznymi wczesna kardiowersja może zostać przeprowadzona po wykluczeniu w TEE skrzepliny w lewym przedsionku lub po co najmniej 3-tygodniowym leczeniu doustnymi antykoagulantami z terapeutycznymi wartościami INR [1–6]. W badaniu X-VeRT w grupie kardiowersji wczesnej riwaroksaban lub VKA podawano przez 1–5 dni przed planową kardiowersją i kontynuowano przez 6 tygodni po kardiowersji. Osoby, u których w trakcie badania wykryto skrzeplinę w lewym przedsionku, nie zostały poddane kardiowersji, a leczenie przeciwzakrzepowe kontynuowano przez 30 dni zgodnie ze standardami danego ośrodka (ryc. 1, 2) [19]. W grupie kardiowersji opóźnionej pacjenci stosowali riwaroksaban lub VKA przez 3–8 tygodni przed kardiowersją (ryc. 3). Za właściwą antykoagulację uznawano utrzymywanie się INR w zakresie 2,0–3,0 podczas terapii VKA lub przyjmowanie co najmniej 80% zaleconych dawek riwaroksabanu przez minimum 3 tygodnie przed kardiowersją. Leczenie riwaroksabanem lub VKA kontynuowano przez 6 tygodni po zabiegu [19].

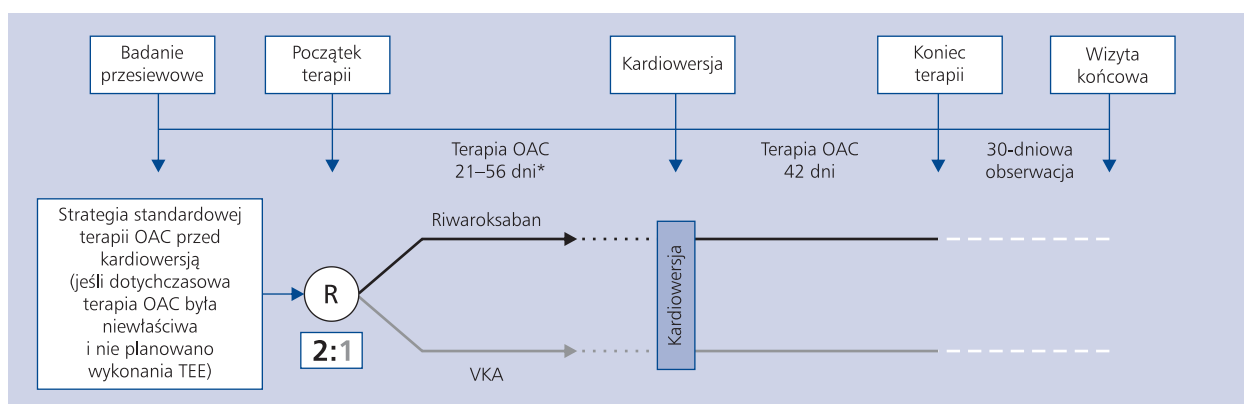
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie skuteczności obejmował: udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, zatorowość obwodową, zawał serca i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowym punktem końcowym w zakresie bezpieczeństwa było poważne



Rycina 1. Schemat badania X-VeRT — strategia kardiowersji wczesnej na podstawie echokardiografii przezprzełykowej (TEE); *leczenie riwaroksabanem powinno być rozpoczęte co najmniej 4 h przed kardiowersją i wtedy zabieg można przeprowadzić tego samego dnia; #zaprzestanie dotychczasowego leczenia, dalsza terapia przeciwzakrzepowa kontynuowana przez 30 dni zgodnie ze standardami danego ośrodka; LA — lewy przedsionek; OAC — doustny antykoagulant; R — randomyzacja; VKA — antagonisty witaminy K [19]



Rycina 2. Schemat badania X-veRT — strategia kardiowersji wczesnej na podstawie kontynuowania dotychczasowej terapii doustnym antykoagulantem (OAC); *INR > 2,0 w każdym tygodniu, przez 3 kolejne tygodnie; R — randomizacja; VKA — antagonistą witaminy K [19]



Rycina 3. Schemat badania X-veRT — strategia kardiowersji opóźnionej [standardowa terapia doustnym antykoagulantem (OAC) przed kardiowersją]; *przed kardiowersją wymagana odpowiednia antykoagulacja (INR > 2,0 w każdym tygodniu, przez 3 kolejne tygodnie); R — randomizacja; TEE — echokardiografia przezprzełykowa; VKA — antagonistą witaminy K [19]

krwawienie definiowane zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) [19, 20].

Zakładając, że ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych w ciągu 30 dni po kardiowersji u pacjentów stosujących VKA wynosi 1%, autorzy badania oszacowali, że należałoby włączyć do obserwacji od 25 000 do 30 000 pacjentów wymagających kardiowersji, aby wykazać, że riwaroksaban jest tak samo dobry (*non-inferior*) jak VKA, przy marginesie *non-inferiority* wynoszącym 1,5. Jednak ze względu na tak dużą liczbę chorych przeprowadzenie takiej próby uznano za niemożliwe. Biorąc jednocześnie pod uwagę analizę *post-hoc* badania RE-LY dotyczącą kardiowersji u 1270 pacjentów otrzymujących dabigatran [14], założono, że grupa 1500 chorych będzie wystarczająca, aby uzyskać dane istotne klinicznie [18].

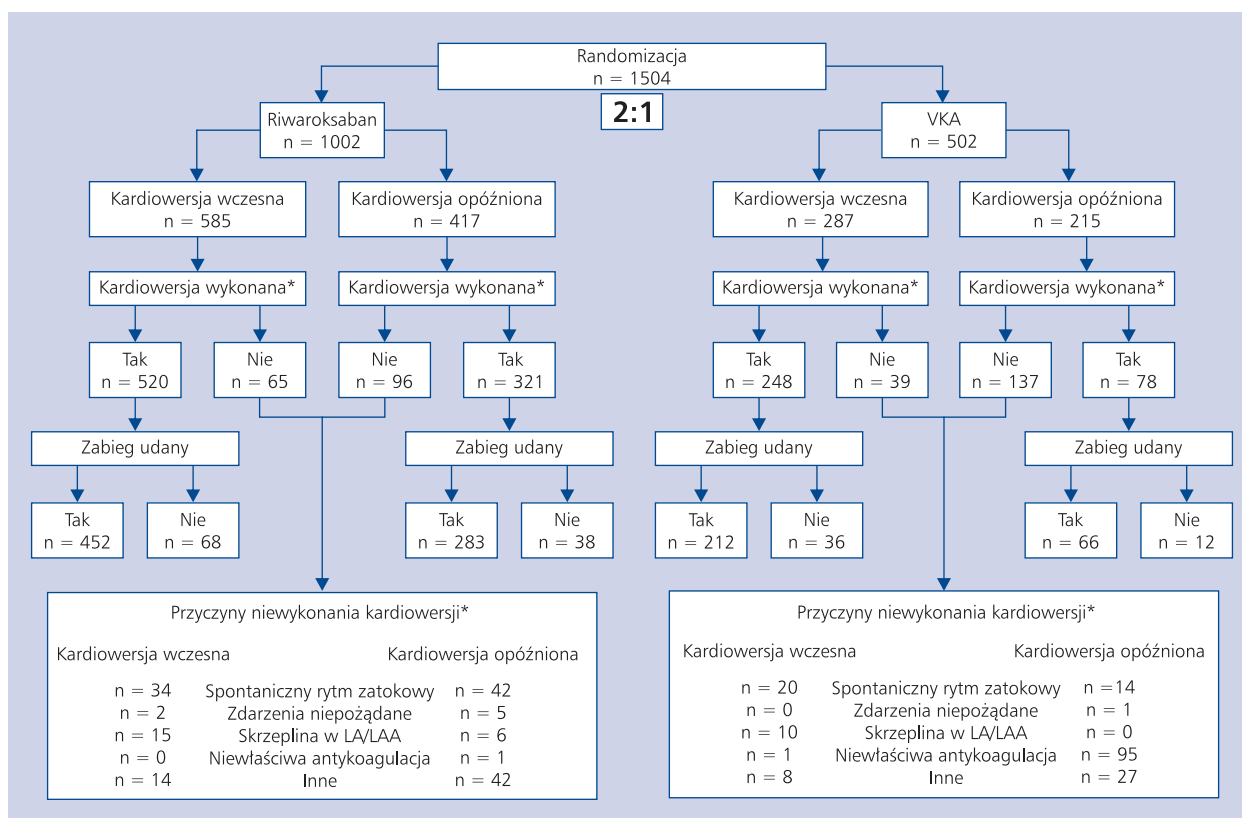
WYNIKI BADANIA

Do badania włączono ostatecznie 1504 pacjentów ze 141 ośrodków w 16 krajach. Do grupy otrzymującej riwaroksaban losowo przydzielono 1002 osoby, a do grupy

stosującej VKA — 502 osoby (ryc. 4) [18]. Spośród badanych 43% przyjmowało już wcześniej (przez co najmniej 6 tygodni) doustne antykoagulanty. Przed randomizacją 53 (3,5%) chorych stosowało dabigatran, 88 (5,9%) — riwaroksaban, 2 (0,1%) — apiksaban, a 772 (51,3%) — VKA. Demograficzną i kliniczną charakterystykę populacji badania X-veRT przedstawiono w tabelach 1–5 [18].

Kardiowersji wczesnej poddano 872 (58%) pacjentów, a TEE wykonano u 564 spośród nich (377 otrzymywało riwaroksaban, 187 — VKA). Z kolei kardiowersję opóźnioną wykonano u 632 (42%) pacjentów, a TEE — u 64 spośród nich (33 otrzymywało riwaroksaban, 31 — VKA) [18].

W zaplanowanym czasie kardiowersję (wczesną: 1–5 dni lub opóźnioną: 21–25 dni) przeprowadzono u 1167 (77,6%) chorych — elektryczną u 97,6% osób, a farmakologiczną u 2,4% osób. W grupie kardiowersji opóźnionej zabieg w czasie docelowym przeprowadzono u 321 (77,0%) pacjentów w grupie riwaroksabanu oraz u 78 (36,3%) pacjentów w grupie VKA (ryc. 4, 5) [18].



Rycina 4. Badanie X-VerT — rozkład pacjentów zakwalifikowanych do planowych kardiowersji w obu grupach terapeutycznych; *planowany czas kardiowersji — wczesna: 1–5 dni od randomizacji; opóźniona: 21–25 dni od randomizacji; LA — lewy przedsionek; LAA — uszko lewego przedsionka; VKA — antagonisty witaminy K [18]

Tabela 1. Badanie X-VerT — demograficzna charakterystyka populacji [18]

	Riwaroksaban (n = 1002)	VKA (n = 502)	Łącznie (n = 1504)
Region:			
Europa	728 (72,7%)	364 (72,5%)	1092 (72,6%)
Ameryka Północna	221 (22,1%)	111 (22,1%)	332 (22,1%)
Azja-Pacyfik	53 (5,3%)	27 (5,4%)	80 (5,3%)
Wiek [lata]	64,9 ± 10,6	64,7 ± 10,5	64,9 ± 10,5
Mężczyźni	727 (72,6%)	367 (73,1%)	1094 (72,7%)
BMI [kg/m ²]	30,1 ± 5,8	30,2 ± 6,1	30,1 ± 5,9
Wcześniejsze stosowanie OAC przez ≥ 6 tygodni	424 (42,3%)	220 (43,8%)	644 (42,8%)

BMI — wskaźnik masy ciała; OAC — doustny antykoagulant; VKA — antagonisty witaminy K

Wśród pacjentów poddanych kardiowersji wczesnej czasu między randomizacją a kardiowersją był podobny w obu grupach terapeutycznych (mediana 1 dzień, $p = 0,628$), ale w grupie kardiowersji opóźnionej pacjenci leczeni riwaroksabanem byli znacznie szybciej poddawani zabiegowi (mediana 22 vs. 30 dni, $p < 0,001$) (ryc. 5) [18].

Skuteczność kardiowersji wyniosła 86,8% (1013/1167) i była podobna, zarówno jeśli chodzi o przyjmowany antykoagulant [riwaroksaban: 87,4% (735/841); VKA: 85,3%

(278/326)], jak i strategię wykonywania kardiowersji (kardiowersja wczesna: 86,5%; kardiowersja opóźniona: 87,5%) (ryc. 4). Kardiowersja, która nie mogła się odbyć w zaplanowanym czasie, była przeprowadzana podczas kolejnej wizyty [18].

Skumulowane ryzyko dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego wyniosło 0,51% (95% CI 0,20–1,17%) w grupie riwaroksabanu i 1,02% (95% CI 0,40–2,34%) w grupie VKA, co nie stanowiło istotnej statystycznie różnicy. Udar mózgu wystąpił u 0,20% chorych w grupie riwaroksabanu

Tabela 2. Badanie X-VerT — demograficzna charakterystyka populacji w zależności od strategii kardiowersji [18]

	Wczesna kardiowersja		Opóźniona kardiowersja	
	Rivaroksaban (n = 585)	VKA (n = 287)	Rivaroksaban (n = 417)	VKA (n = 215)
Region:				
Europa	414 (70,8%)	205 (71,4%)	314 (75,3%)	159 (74,0%)
Ameryka Północna	121 (20,7%)	59 (20,6%)	100 (24,0%)	52 (24,2%)
Azja-Pacyfik	50 (8,5%)	23 (8,0%)	3 (0,7%)	4 (1,9%)
Wiek [lata]	65,3 ± 10,4	65,3 ± 10,6	64,4 ± 10,8	64,0 ± 10,3
Mężczyźni	426 (72,8%)	203 (70,7%)	301 (72,2%)	164 (76,3%)
BMI [kg/m ²]	29,75 ± 5,82	29,82 ± 6,24	30,55 ± 5,81	30,69 ± 5,82
Wcześniejsze stosowanie OAC przez ≥ 6 tygodni	280 (47,9%)	130 (45,3%)	144 (34,5%)	90 (41,9%)

BMI — wskaźnik masy ciała; OAC — doustny antykoagulant; VKA — antagonistę witaminy K

Tabela 3. Badanie X-VerT — kliniczna charakterystyka populacji w zależności od typu migotania przedsionków [18]

	Rivaroksaban (n = 1002)	VKA (n = 502)	Łącznie (n = 1504)
Rozpoznane po raz pierwszy	238 (23,8%)	106 (21,1%)	344 (22,9%)
Napadowe	172 (17,2%)	114 (22,7%)	286 (19,0%)
Przetrwale	560 (55,9%)	251 (50,0%)	811 (53,9%)
Przetrwale długotrwałe	30 (3,0%)	26 (5,2%)	56 (3,7%)

VKA — antagonistę witaminy K

Tabela 4. Badanie X-VerT — kliniczna charakterystyka populacji w zależności od czynników ryzyka udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych [18]

Charakterystyka	Rivaroksaban (n = 1002)	VKA (n = 502)	Łącznie (n = 1504)
Wynik w skali CHADS ₂	1,3 ± 1,1	1,4 ± 1,1	1,4 ± 1,1
Wynik w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,3 ± 1,6	2,3 ± 1,6	2,3 ± 1,6
Udar mózgu/TIA lub zatorowość obwodowa	67 (6,7%)	49 (9,8%)	116 (7,7%)
Zastoinowa niewydolność serca	197 (19,7%)	75 (14,9%)	272 (18,1%)
Nadciśnienie tętnicze	651 (65,0%)	345 (68,7%)	996 (66,2%)
Cukrzyca	203 (20,3%)	103 (20,5%)	306 (20,3%)
Choroba naczyniowa	134 (13,4%)	56 (11,2%)	190 (12,6%)
Klirens kreatyniny:			
≥ 80 ml/min	616 (61,5%)	289 (57,6%)	905 (60,2%)
50 – < 80 ml/min	310 (30,9%)	176 (35,1%)	486 (32,3%)
30 – < 50 ml/min	68 (6,8%)	30 (6,0%)	98 (6,5%)
< 30 ml/min	0 (0%)	1 (0,2%)	1 (< 0,1%)

TIA — przemijający atak niedokrwienny; VKA — antagonistę witaminy K

oraz u 0,41% chorych w grupie VKA, zawał serca — odpowiednio u 0,10% i 0,20% pacjentów, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych — odpowiednio u 0,41% i 0,41% osób, natomiast zatorowość obwodowa wystąpiła jedynie w grupie VKA (0,20% chorych) (tab. 6) [18].

W grupie kardiowersji wczesnej pierwszorzędowy punkt końcowy stwierdzono u 0,71% (95% CI 0,24–1,76%) pa-

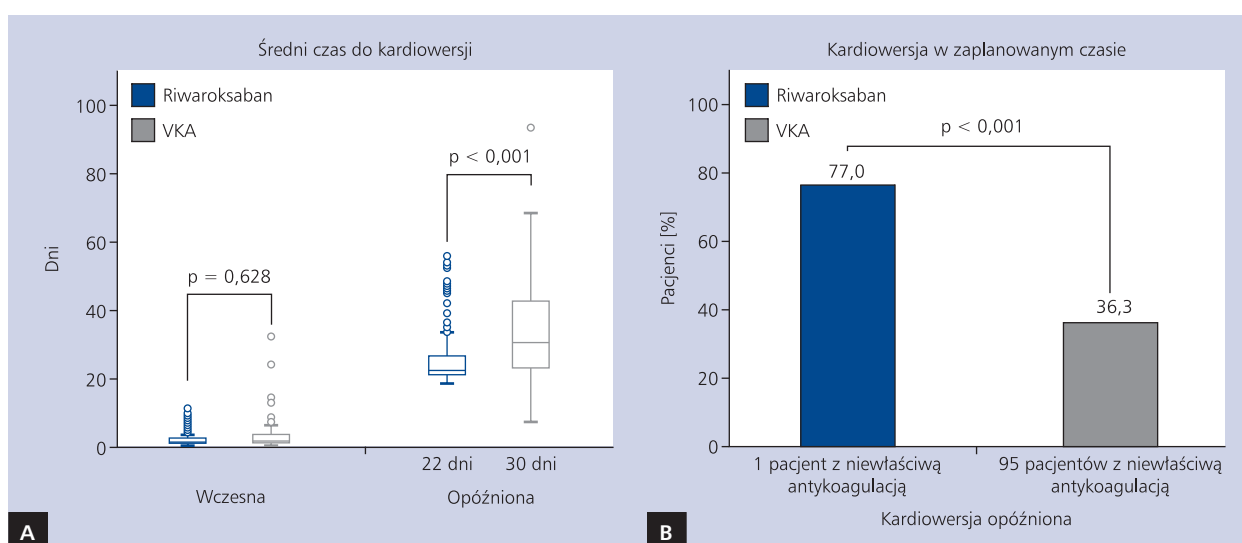
cientów otrzymujących rivaroksaban oraz u 1,08% (95% CI 0,30–3,06%) leczonych VKA, natomiast w grupie kardiowersji opóźnionej — odpowiednio u 0,24% (95% CI 0,01–1,29%) i 0,93% (95% CI 0,17–3,26%) chorych (tab. 7, 8) [18].

Poważne krwawienie wystąpiło u 0,61% (95% CI 0,26–1,27%) pacjentów w grupie rivaroksabanu oraz u 0,80% (95% CI 0,27–2,00%) pacjentów w grupie VKA. Krwawienie

Tabela 5. Badanie X-VerT — kliniczna charakterystyka populacji w zależności od wyniku w skali CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc [18]

	Riwaroksaban (n = 1002)	VKA (n = 502)
Wynik w skali CHADS ₂ :		
0	239 (23,9%)	105 (20,9%)
1	381 (38,0%)	203 (40,4%)
≥ 2	382 (38,1%)	194 (38,6%)
Wynik w skali CHA ₂ DS ₂ -VASc:		
0 (lub 1, jeśli płeć żeńska jest jedynym czynnikiem ryzyka)	147 (14,7%)	65 (12,9%)
1 (z wyjątkiem płci żeńskiej jako jedynego czynnika ryzyka)	215 (21,5%)	118 (23,5%)
≥ 2	640 (63,9%)	319 (63,5%)

VKA — antagonisty witaminy K

**Rycina 5.** Badanie X-VerT — średni czas do kardiowersji (A) i kardiowersja w zaplanowanym czasie (B) w grupie kardiowersji opóźnionej; VKA — antagonisty witaminy K [18]**Tabela 6.** Badanie X-VerT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie skuteczności [18]

	Riwaroksaban (n = 978)	VKA (n = 492)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	5 (0,51%)	5 (1,02%)	0,50 (0,15–1,73)
Udar:			
Krwotoczny	2 (0,20%)	0 (0%)	
Niedokrwienny	0 (0%)	2 (0,41%)	
TIA	0 (0%)	0 (0%)	
Zatorowość obwodowa	0 (0%)	1 (0,20%)	
Zawał serca	1 (0,10%)	1 (0,20%)	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	4 (0,41%)	2 (0,41%)	

CI — przedział ufności; TIA — przemijający atak niedokrwienny; VKA — antagonisty witaminy K

wewnątrzczaszkowe odnotowano u 2 (0,2%) osób w grupie riwaroksabanu i u 1 (0,2%) osoby w grupie VKA, natomiast krwawienie zakończone zgonem — odpowiednio u 1 (0,1%) oraz u 2 (0,4%) chorych (tab. 9) [18].

W grupie kardiowersji wczesnej poważne krwawienie wystąpiło u 0,52% pacjentów w grupie riwaroksabanu oraz u 1,06% pacjentów w grupie VKA, natomiast w grupie kardiowersji opóźnionej odpowiednio u 0,73% i 0,47%

Tabela 7. Badanie X-veRT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie skuteczności — grupa kardiowersji wczesnej [18]

	Rivaroksaban (n = 567)	VKA (n = 277)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	4 (0,71%)	3 (1,08%)
Udar:	2 (0,35%)	1 (0,36%)
Krwotoczny	2 (0,35%)	0 (0%)
Niedokrwienny	0 (0%)	1 (0,36%)
TIA	0 (0%)	0 (0%)
Zatorowość obwodowa	0 (0%)	1 (0,36%)
Zawał serca	1 (0,18%)	0 (0%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	3 (0,53%)	2 (0,72%)

TIA — przemijający atak niedokrwienny; VKA — antagonisty witaminy K

Tabela 8. Badanie X-veRT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie skuteczności — grupa kardiowersji opóźnionej [18]

	Rivaroksaban (n = 411)	VKA (n = 215)
Pierwszorzędowy punkt końcowy	1 (0,24%)	2 (0,93%)
Udar:	0 (0%)	1 (0,47%)
Krwotoczny	0 (0%)	0 (0%)
Niedokrwienny	0 (0%)	1 (0,47%)
TIA	0 (0%)	0 (0%)
Zatorowość obwodowa	0 (0%)	0 (0%)
Zawał serca	0 (0%)	1 (0,47%)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1 (0,24%)	0 (0%)

TIA — przemijający atak niedokrwienny; VKA — antagonisty witaminy K

Tabela 9. Badanie X-veRT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa [18]

	Rivaroksaban (n = 988)	VKA (n = 499)	Współczynnik ryzyka (95% CI)
Poważne krwawienie:	6 (0,61%)	4 (0,80%)	0,76 (0,21–2,67)
Zakończone zgonem	1 (0,1%)	2 (0,4%)	
Krytyczne, miejscowe	2 (0,2%)	3 (0,6%)	
Wewnątrzczaszkowe	2 (0,2%)	1 (0,2%)	
Spadek stężenia hemoglobiny \geq 2 g/dl	4 (0,4%)	1 (0,2%)	
Przetoczenie \geq 2 j. KKCz lub krwi pełnej	3 (0,3%)	1 (0,2%)	

CI — przedział ufności; KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; VKA — antagonisty witaminy K

Tabela 10. Badanie X-veRT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa — grupa kardiowersji wczesnej [18]

	Rivaroksaban (n = 575)	VKA (n = 284)
Poważne krwawienie:	3 (0,52%)	3 (1,06%)
Zakończone zgonem	1 (0,17%)	2 (0,70%)
Krytyczne, miejscowe	2 (0,35%)	2 (0,70%)
Wewnątrzczaszkowe	2 (0,35%)	0 (0%)
Spadek stężenia hemoglobiny \geq 2 g/dl	1 (0,17%)	1 (0,35%)
Przetoczenie \geq 2 j. KKCz lub krwi pełnej	1 (0,17%)	1 (0,35%)

KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; VKA — antagonisty witaminy K

Tabela 11. Badanie X-veRT — pierwszorzędowy złożony punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa — grupa kardiowersji opóźnionej [18]

	Rivaroksaban (n = 413)	VKA (n = 215)
Poważne krwawienie:	3 (0,73%)	1 (0,47%)
Zakończone zgonem	0 (0%)	0 (0%)
Krytyczne, miejscowe	0 (0%)	1 (0,47%)
Wewnątrzczaszkowe	0 (0%)	1 (0,47%)
Spadek stężenia hemoglobiny \geq 2 g/dl	3 (0,73%)	0 (0%)
Przetoczenie \geq 2 j. KKCz lub krwi pełnej	2 (0,48%)	0 (0%)

KKCz — koncentrat krwinek czerwonych; VKA — antagonisty witaminy K

chorych (tab. 10, 11) [18]. Ryzyko drugorzędowego punktu końcowego w zakresie bezpieczeństwa (wszystkie potwierdzone krwawienia) było podobne w obu grupach terapeutycznych (8,9% oraz 7,2% odpowiednio dla rivaroksabanu

i VKA) [18]. Poważne zdarzenia niepożądane wymagające natychmiastowej terapii odnotowano u 8,8% pacjentów, z czego jedynie 1,1% przypadków wiązało się z zastosowaną farmakoterapią [18].

PODSUMOWANIE

Badanie X-VerT jest pierwszą i jak dotąd jedyną próbą w całości poświęconą ocenie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania nowego doustnego antykoagulantu u pacjentów poddawanych elektrycznej kardiowersji. Dodatkową, niezwykle istotną wartością tego eksploracyjnego i opisowego badania jest również heterogeniczna grupa badanych odpowiadająca populacji chorych ze „świata rzeczywistego”.

Stosowany w badaniu rivaroksaban, zarówno podawany w ramach terapii *de novo*, jako kontynuacja dotychczasowego leczenia lub lek zastępczy dla VKA bądź innego doustnego antykoagulantu, skutkował niskim i podobnym do terapii VKA ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Obserwacja ta dotyczy zarówno kardiowersji wczesnej, jak i opóźnionej. Ponadto w przypadku kardiowersji opóźnionej rivaroksaban umożliwił szybsze przeprowadzenie zabiegu (średnio po 25 dniach) w porównaniu z terapią VKA (średnio po 34 dniach), z powodu niemożności osiągnięcia właściwej antykoagulacji w grupie VKA w ciągu 3 tygodni. W grupie kardiowersji wczesnej rivaroksaban podawany 4 h przed zabiegiem powodował skuteczną i bezpieczną antykoagulację [18].

Stosowanie VKA przed i po kardiowersji nadal jest metodą powszechnie wykorzystywaną w codziennej praktyce klinicznej. Główną przeszkodą do podawania VKA może być jednak okres osiągania stabilnych, terapeutycznych wartości INR, który w większości przypadków przekracza 3 tygodnie, co również potwierdzono w opisywanym badaniu. Farmakologiczne właściwości NOAC (szybki początek działania, krótki okres półtrwania oraz przewidywalne farmakokinetyka i farmakodynamika) sprawiają, że mogą one być szczególnie pomocne w szybszym przygotowaniu do kardiowersji. Ponadto, co wykazano w badaniu X-VerT, terapia rivaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA cechowała się tendencją do mniejszej częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych i dużych krwawień zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach kardiowersji wczesnej oraz opóźnionej [18]. Stosowanie rivaroksabanu w kontekście przygotowania do kardiowersji wydaje się więc wygodną, skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 2001; 86: 516–521.
- Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 2001; 285: 2370–2375.
- Camm AJ, Lip GYH, 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. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*, 2012; 33: 2719–2747.
- January CT, Wann LS, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: e1–e76.
- Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 1969; 23: 208–216.
- Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*, 1992; 19: 851–855.
- Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T et al. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in cardioversion using enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*, 2004; 109: 997–1003.
- Klein AL, Grimm RA, Murray RD et al.; Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2001; 344: 1411–1420.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010; 31: 2369–2429.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361: 1139–1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 883–891.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011; 365: 981–992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013; 369: 2093–2104.
- Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011; 123: 131–136.
- Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al. Outcomes following 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.
- Flaker G, Lopes RD, Al Khatib SM 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.
- Yadlapati A, Groh C, Passman R. Safety of short-term use of dabigatran or rivaroxaban for direct-current cardioversion in patients with atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol*, 2014; 113: 1362–1363.
- 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.
- Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL et al. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prEvention of cardiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: a comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*, 2014; 167: 646–652.
- Schulman S, Angeras U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 202–204.