

Riwaroksaban *versus* antagoniści witaminy K (w przygotowaniu do kardiowersji elektrycznej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków). Komentarz do badania X-VeRT

prof. dr hab. n. med. Stefan Grajek

I Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań



Badanie X-VeRT jest pierwszą randomizowaną, prospektywną próbą porównującą nowy doustny lek przeciwkrzepliwy — riwaroksaban — z antagonistą witaminy K (VKA) [1]. Skuteczność riwaroksabanu, mierzona redukcją powikłań zakrzepowo-zatorowych i częstością powikłań krwotocznych, nie różniła się od VKA.

Wynik jest szczególnie interesujący, bowiem dotyczył chorych zarówno po krótkim (1–5 dni), jak i przedłużonym (3–8 tygodni) przygotowaniu do kardiowersji. Należy podkreślić powszechność niecierpliwego oczekiwania środowiska medycznego na takie badanie. W wytycznych dotyczących leczenia chorych z migotaniem przedsionków (AF) z 2012 r. [2] rekomendowano jedynie dabigatran, ponieważ nie było odpowiednich badań dotyczących pozostałych nowych doustnych antykoagulantów. Sytuacja od tego czasu uległa istotnej zmianie. Aktualnie wszystkie nowe doustne antykoagulanty — dabigatran, apiksaban i riwaroksaban — są rekomendowane (EHRA 2013, ACC/AHA/HRS 2014) [3–5]. Wymieniona kolejność nie jest przypadkowa. Chronologicznie dabigatran najwcześniej uzyskał rekomendację Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) na podstawie subanalizy populacji badania RE-LY (18 113 pacjentów), w której u części chorych wykonano kardiowersję. Apiksaban otrzymał rekomendację EHRA 2013, ACC/AHA/HRS 2014 do przygotowania i stosowania podczas kardiowersji na podstawie subanalizy badania ARISTOTLE (18 201 pacjentów). Spośród tej populacji u 540 osób przeprowadzono kardiowersję elektryczną [6]. Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe i powikłania krwotoczne były identyczne w grupach leczonych warfaryną i apiksabanem.

Wyniki subanalizy badania ROCKET AF (14 264 osób) dotyczącej pacjentów, u których wykonano kardiowersję, dowiodły, że riwaroksaban jest równie skuteczny i bezpieczny jak warfaryna u chorych z AF poddanych kardiowersji [7]. Słabością tej oceny była nieliczna populacja pacjentów (321 osób), mniejsza w porównaniu z cytowanymi powyżej badaniami. Ponadto dokonano łącznej oceny u chorych z kardiowersją

elektryczną, farmakologiczną i ablacją (wykonano sumarycznie 460 zabiegów kardiowersji lub ablacji).

Jednak wszystkie te analizy były ograniczone przez swój charakter *post hoc*, względnie nieliczne grupy chorych (apiksaban, riwaroksaban), a także fakt, że pacjenci w obu grupach byli poddani długotrwałej terapii przeciwzakrzepowej.

X-VeRT jest zatem pierwszym zaplanowanym badaniem oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo stosowania riwaroksabanu u chorych z AF poddawanych kardiowersji elektrycznej (97,6% — kardiowersja elektryczna, tylko 2,4% kardiowersja farmakologiczna). Jest również pierwszą randomizowaną próbą oceniającą skuteczność antykoagulantów u chorych z kardiowersją elektryczną. W historii kardiowersji stanowi więc badanie wyjątkowe. Włączono do niego 1504 chorych randomizowanych do leczenia riwaroksabanem vs. VKA (2:1). Liczebność może wydawać się mała, ale jak oszacowali autorzy — zakładając częstość zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w okresie 30 dni po kardiowersji u chorych leczonych VKA na 1% — w celu osiągnięcia *non-inferiority* między obu ramionami terapeutycznymi należałoby włączyć od 25 000 do 30 000 pacjentów. Zrealizowanie takiego badania wydaje się zatem mało prawdopodobne. Niezwykle interesujący jest podział całej populacji badanych na dwie grupy. Grupa wczesnej kardiowersji — od 1 do 5 dni leczenia riwaroksabanem lub VKA — oraz grupa odroczonej kardiowersji. W grupie wczesnej kardiowersji jej wykonanie poprzedzono echokardiograficznym badaniem przezprzełykowym (TEE). Obecność skrzeplin wykluczała chorych z badania. W grupie odroczonej kardiowersji jej wykonanie było uwarunkowane co najmniej 21-dniowym przygotowaniem odpowiednim lekiem [terapeutyczny międzynarodowy wskaźnik znormalizowany (INR) w grupie VKA i powyżej 80% pobranych tabletek w grupie riwaroksabanu]. Jakże zatem były wyniki? Złożony punkt powikłań zakrzepowo-zatorowych (*primary efficacy end-point*) nie różnił istotnie obu ramion lekowych (riwaroksaban vs. VKA: 0,51% vs. 1,02%; RR 0,50; 95% CI 0,15–1,73) zarówno łącznie, jak i w grupach wczesnej oraz odroczonej kardiowersji. Wystąpił on u 0,5% osób otrzymujących riwaroksaban i u 1,02% pacjentów z grupy VKA, co nie stanowiło statystycznie istotnej różnicy. W grupie

wczesnej kardiowersji główny punkt końcowy wystąpił u 0,71% chorych stosujących riwaroksaban i u 1,08% leczonych za pomocą VKA, natomiast w grupie z odroczonej kardiowersją odpowiednio u 0,24% i 0,93%. Złożony punkt końcowy bezpieczeństwa (*safety end-point*), jakim było poważne krwawienie (wg ISTH) [8] również nie różnił się istotnie między chorymi przyjmującymi riwaroksaban lub VKA: 0,61% vs. 0,80% (RR 0,76; 95% CI 0,21–2,67). Spośród tego krwawienia zakończone zgonem wystąpiły u 0,1% osób w grupie riwaroksabanu i u 0,4% w grupie VKA, do krytycznego miejsca — odpowiednio u 0,2% vs. 0,6%, krwotoki śródczaszkowe — odpowiednio u 0,2% i 0,2%, konieczność wykonania transfuzji — odpowiednio u 0,3% vs. 0,2% pacjentów.

Nie było związku między powikłaniami krwotocznymi a czasem wykonywania kardiowersji (wczesna vs. odroczonej). W tej ostatniej grupie czas do wykonania kardiowersji był dłuższy u chorych leczonych VKA, ponieważ nie osiągnęli oni właściwego poziomu terapeutycznego INR w rekomendowanym terminie 3 tygodni; 30 (23–42) dni vs. 22 (21–26) dni ($p < 0,001$).

Nie stwierdzono zatem różnic w zakresie zdarzeń klinicznych po kardiowersji elektrycznej u chorych przyjmujących riwaroksaban czy VKA — lekami tradycyjnie stosowanymi od lat. Niższe odsetki powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych w grupie riwaroksabanu faworyzują ten lek.

Przyjmowanie riwaroksabanu pozwala istotnie częściej wykonać kardiowersję po zalecanym 21–25-dniowym terminie przygotowania farmakologicznego, jest więc lekiem wygodniejszym i bezpieczniejszym dla chorych, u których planuje się kardiowersję elektryczną. Krótka ścieżka przygotowania za pomocą riwaroksabanu jest możliwa, ale powinna być poprzedzona TEE.

X-VeRT jest przełomowym, specjalnie zaplanowanym badaniem, które jednoznacznie rekomenduje stosowanie riwaroksabanu u chorych z AF przygotowywanych do kardiowersji elektrycznej. Przekonanie o słuszności takiego postępowania, które istniało na podstawie oceny wyników innych subanaliz dotyczących nowych doustnych antykoagulantów, po badaniu X-VeRT w przypadku riwaroksabanu nabrało znamion pewności.

W grudniu 2014 r. Europejska Agencja Leków (EMA) wydała pozytywną opinię o rozszerzeniu wskazań rejestracyjnych dla riwaroksabanu.

A tak brzmi zapis o kardiowersji w najnowszej Charakterystyce Produktu Leczniczego Xarelto®: „Można rozpoczynać lub kontynuować podawanie produktu Xarelto u pacjentów,

którzy mogą wymagać kardiowersji. U pacjentów nieleczonych wcześniej lekami przeciwzakrzepowymi, przy kardiowersji na podstawie wyniku echokardiogramu przezprzełykowego (TEE), leczenie Xarelto należy rozpocząć przynajmniej 4 godziny przed zabiegiem kardiowersji, aby zapewnić odpowiednie działanie przeciwzakrzepowe. Dla wszystkich pacjentów przed zabiegiem kardiowersji należy upewnić się, że pacjenci przyjmowali Xarelto zgodnie z zaleceniami. Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu i długości trwania leczenia należy wziąć pod uwagę dostępne zalecenia w wytycznych leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji” [9].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Cappato R, Ezekowitz M, Klein A et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu.367.
2. Camm AJ, Lip G, De Catherina R et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w migotaniu przedsionków na 2012 rok. Uaktualnienie wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) dotyczących postępowania w migotaniu przedsionków z 2010 roku. *Kardiol Pol*, 2012; 70 (suppl. IV): 197–234.
3. 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.
4. Lip G, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J*, 2014; doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
5. January CT, Wann S, Alpert JS et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 64: e1–e76. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.021.
6. Flaker G, Lopes R, Al-Khatib S et al. Efficacy and Safety of Apixaban in Patients after cardioversion for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 1082–1087.
7. Piccini J, Stevens S, Loghnyigna Y et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation, ablation in patients treated with rivaroxaban and warfin in the ROCKET AF Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 61: 1988–2006.
8. Schulman S, Angeras U, Bergqvist D et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2010; 8: 202–204.
9. Xarelto. Charakterystyka Produktu Leczniczego.