

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ КАРДИОВЕРСИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT (EXPLORE THE EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-DAILY ORAL RIVAROXABAN FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH NON- VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION SCHEDULED FOR CARDIOVERSION)

Источник: Cappato R., Ezekowitz M.D., Klein A.L., et al. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2014. Sep. 2. [Epub ahead of print].

Предпосылки к проведению исследования

Фибрилляция предсердия (ФП) относится к наиболее частой стойкой аритмии, распространенность которой в общей популяции достигает примерно 1%. При развитии клинических проявлений ФП для быстрого восстановления синусового ритма возможно выполнение фармакологической или электрической кардиоверсии. Однако в период проведения кардиоверсии имеет место повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений, в частности, риск развития инсульта при выполнении кардиоверсии в отсутствие применения антикоагулянтов достигает 5–7%. Несмотря на то, что никогда не было полученных данных, подтверждающих эффективность применения антагонистов витамина К (АВК) в ходе выполнения контролируемых клинических исследований, имеются данные о том, что их использование в период осуществления вмешательств приводит к снижению риска развития тромбоэмболических осложнений до 0,5–1,6%. В соответствии с современными клиническими рекомендациями до выполнения кардиоверсии считается необходимым применение эффективной антикоагулянтной терапии с продолжением ее в течение не менее 4 нед после вмешательства. Проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) для исключения тромбов в левом предсердии (ЛП) в сочетании с применением гепарина и АВК непосредственно перед выполнением кардиоверсии, а также в период ее осуществления и в течение не менее 4 нед после кардиоверсии считается эффективным подходом к ускорению выполнения кардиоверсии.

Известно, что новые пероральные антикоагулянты (НПАК) можно использовать в качестве альтернативы АВК для длительной профилактики развития инсульта у больных с ФП неклапанной природы. Кроме того, результаты недавно проведенного вторичного анализа данных об участниках рандомизированного клинического исследования свидетельствовали о том, что выполнение кардиоверсии может быть не менее эффективно и безопасно по сравнению с применением АВК при использовании дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в течение длительного периода до кардиоверсии.

Цель исследования

В ходе выполнения проспективного исследования оценить эффективность и безопасность приема ривароксабана 1 раз в сутки по сравнению с подобранной дозой АВК (как в сочетании с применением гепарина, так и в его отсутствие) как у больных, ранее не принимавших антикоагулянты, так и у больных, принимавших антикоагулянты, у которых осуществляли плановую кардиоверсию.

Структура исследования

Международное рандомизированное открытое контролируемое исследование IIIb фазы с параллельными группами; продолжительность наблюдения после выполнения кардиоверсии достигала 6 нед.

Больные

В исследование включали больных 18 лет и старше, у которых предполагалось проведение электрической

или фармакологической кардиоверсии. В исследование включали как больных, которые ранее не принимали антикоагулянты, так и больных, которым применяли антикоагулянтную терапию АВК или НПАК. Основные критерии исключения: гемодинамически значимый митральный стеноз, имплантированные клапанные протезы, наличие данных о тромбах в ЛП, перенесенный в течение предшествующих 3 мес инвадизирующий инсульт, а также любой инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) в течение предшествующих 2 нед или 3 сут соответственно.

Вмешательство

Больных с ФП, у которых предполагалось выполнение кардиоверсии в соотношении 2:1 распределяли в группу приема ривароксабана или группу применения АВК. Решение о раннем проведении кардиоверсии (целевая продолжительность терапии ривароксабаном или стандартной тактики применения АВК до вмешательства находилась в диапазоне от 1 до 5 сут) или отсроченной кардиоверсии (до вмешательства предполагали прием ривароксабана или АВК в течение 3–8 нед) принимал врач исследовательского центра. Больных рандомизированно с помощью интерактивной системы (голосовой или с доступом через Интернет) распределяли в группу применения ривароксабана или группу приема варфарина.

В группе ривароксабана больные принимали исследуемый препарат по 20 мг 1 раз в сут (или 15 мг 1 раз в сут при клиренсе креатинина от 30 до 49 мл/мин). В группе АВК больные принимали варфарин или другой АВК по усмотрению исследователя в соответствии с имеющимися стандартами терапии в данном лечебном учреждении. При приеме АВК целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) должен был достигать 2,5 (диапазон от 2,0 до 3,0). Кроме того, допускалось применение парентеральной антикоагулянтной терапии в дополнение к АВК, особенно до выполнения кардиоверсии в случае, когда не достигались целевые уровни МНО.

Учитывая возможные неблагоприятные последствия ФП, желательное выполнение кардиоверсии как можно в более ранние сроки. В соответствии с современными рекомендациями тактику раннего осуществления кардиоверсии можно применять либо в случае исключения тромбов в ЛП с помощью ЧПЭхоКГ, либо случаях, когда имеют место подтверждения того, что больной в течение не менее 3 нед до кардиоверсии принимал антикоагулянты. В случае применения в ходе выполнения исследования X-VeRT тактики ранней кардиоверсии ривароксабан назначали за 1–5 сут до предполагаемой кардиоверсии с продолжением применения в течение 6 нед после проведения кардиоверсии. У больных, распределенных в группу ривароксабана, прием исследуемого препарата начинали не позднее, чем за 4 ч до выполнения кардиоверсии. В случае выявления в ходе обследования тромбов в ЛП кардиоверсию больному не проводили. У таких больных прием исследуемого препарата прекраща-

ли и применяли лечение в соответствии со стандартами, принятыми в данном лечебном учреждении. Наблюдение таких больных продолжалось в течение 30 сут. В случае отсроченного выполнения кардиоверсии больные до ее проведения принимали АВК или ривароксабан в течение не менее 3 нед и максимально до 8 нед. Противосвертывающее действие АВК считалось эффективным, если МНО поддерживалось в диапазоне от 2,0 до 3,0 в течение не менее 3 нед подряд до выполнения кардиоверсии. Противосвертывающее действие приема ривароксабана считалось достаточным, если подсчет возвращенных таблеток исследуемого препарата указывал на применение более 80% выданных таблеток ривароксабана в течение последних 3 нед до проведения кардиоверсии. После кардиоверсии прием ривароксабана также продолжался в течение 6 нед.

Критерии оценки/Клинические исходы

Основной комбинированный показатель эффективности: частота развития таких подтвержденных неблагоприятных исходов, как инсульт или ПНМК, эмболия в периферические артерии, инфаркт миокарда (ИМ) и смерть от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Дополнительные показатели: общая летальность; комбинированный показатель частоты развития таких подтвержденных неблагоприятных исходов, как инсульт, ПНМК, эмболия в периферические артерии, ИМ и смерть от любой причины; каждый из компонентов основного показателя эффективности в отдельности.

Основной показатель безопасности: частота развития тяжелых кровотечений, которые диагностировали по критериям *ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)*. Дополнительный показатель безопасности: частота развития любого кровотечения.

Основные результаты

В целом в период с 3 октября 2012 г. по 25 сентября 2013 г. были обследованы 1584 больных и 1504 больных были рандомизированы в 41 центре, расположенном в 16 странах. В группу ривароксабана и группу АВК были распределены 1002 больных и 502 больных соответственно. Характеристики рандомизированных больных существенно не различались между группами. В течение не менее 6 нед до включения в исследование антикоагулянты принимали 43% больных.

В целом кардиоверсия была выполнена у 77,6% больных, включенных в исследование; причем электрическую и фармакологическую кардиоверсии проводили в 97,6% и 2,4% случаев соответственно. Требуемая в соответствии с протоколом продолжительность периода между рандомизацией и выполнением кардиоверсии при ранней кардиоверсии составляла 1–5 дней, а в группе отсроченной кардиоверсии достигала 21–25 сут после рандомизации. В группе ривароксабана и группе АВК сроки осуществления кардиоверсии распределились по таким периодам у 77% и 36,3% больных соответственно ($p < 0,001$).

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной комбинированный показатель эффективности (подтвержденный инсульт или ПНМК, эмболия в периферические артерии, ИМ и смерть от осложнений ССЗ) в целом у больных, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение, развились у 10 больных из 1470 (0,68% при 95% ДИ от 0,36 до 1,21%). Кумулятивный риск развития таких исходов в группе ривароксабана достигал 0,51% при 95% от 0,20 до 1,17%, а в группе АВК — 1,02%

при 95% ДИ от 0,40 до 2,34% (относительный риск (ОР)=0,50 при 95% ДИ от 0,15 до 1,73). В каждой группе инсульт развивался у 2 больных: в группе ривароксабана частота развития инсульта достигала 0,20% больных при 95% ДИ от 0,04 до 0,71%, а в группе АВК — 0,41% при 95% от 0,07 до 1,41%. Кроме того, у 1 больного в группе АВК развилась эмболия в сосуды большого круга кровообращения (ЭСБKK), у 1 больного в каждой группе развился ИМ и в целом 6 больных умерли от осложнений ССЗ (в группе ривароксабана и группе АВК 4 больных и 2 больных соответственно). Кроме того, один больной в каждой группе умер от причин, не связанных с ССЗ (смерть в таких случаях была обусловлена раком).

При использовании тактики ранней кардиоверсии частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель эффективности, в группе ривароксабана достигала 0,71% (при 95% ДИ от 0,24 до 1,76%), а в группе АВК — 1,08% (при 95% ДИ от 0,30 до 3,06%), в то время как при использовании тактики отсроченной кардиоверсии такая частота в группе ривароксабана составляла 0,24% (при 95% ДИ от 0,01 до 1,29%), а в группе АВК — 0,93% (при 95% от 0,17 до 3,26%). Среди неблагоприятных клинических исходов, которые развились у 10 больных, 9 таких исходов развились в течение 21 дня после кардиоверсии, а 1 больной умер до выполнения кардиоверсии. В момент развития неблагоприятных исходов 9 больных из 10 применяли исследуемый препарат, а 1 больной, который прекратил прием исследуемого препарата за 10 дней до проведения кардиоверсии, умер через 10 дней после нее. Кумулятивный риск развития комбинированного показателя частоты развития инсульта, ЭСБKK, ПНМК, ИМ, а также общей летальности в группе ривароксабана составлял 0,61% (при 95% ДИ от 0,27 до 1,29%), а в группе АВК — 1,22% (при 95% ДИ от 0,53 до 2,51%; ОР=0,50 при 95% ДИ от 0,16 до 1,55).

Частота развития тяжелых кровотечений в группе ривароксабана достигала 0,61% (при 95% ДИ 0,26 до 1,27%), а в группе АВК — 0,80% (при 95% ДИ от 0,27 до 2,00%). Внутричерепные кровоизлияния в группе ривароксабана и группе АВК развились у 0,2% и 0,1% больных соответственно. Смертельные кровотечения развились в группе ривароксабана и группе АВК у 0,1% и 0,4% больных соответственно. В подгруппе больных, у которых предполагалась тактика раннего выполнения кардиоверсии, частота развития тяжелых кровотечений при использовании ривароксабана и АВК составляла 0,5% и 1,1% соответственно. Риск развития неблагоприятного исхода, включенного в дополнительный показатель безопасности частоты развития любого подтвержденного кровотечения, был сходным в обеих группах: в группе ривароксабана и группе АВК такой показатель достигал 8,9% и 7,2% соответственно. В подгруппе больных, у которых выполняли ЧПЭхоКГ, развилось 4 неблагоприятных исхода, включенных в основной показатель безопасности (у 2 больных в каждой группе).

Тяжелые нежелательные явления, при которых требовалось неотложное лечение, в целом развивались у 8,8% больных, но только у 1,1% больных они были связаны с приемом исследуемых препаратов.

Вывод

Прием ривароксабана представляется эффективной и безопасной альтернативой приему АВК у больных, которым выполняют кардиоверсию, в том числе при тактике раннего проведения кардиоверсии.