

КАРДИОВЕРСИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РИВАРОКСАБАНА У БОЛЬНЫХ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

И.С. Явелов

ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России, г. Москва

В последнее время большое внимание уделяется применению новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) для профилактики тромбообразования у пациентов высокого риска. В настоящее время активно обсуждаются вопросы эффективности и безопасности применения зарегистрированных в России НОАК. В сентябре 2014 г. были представлены результаты исследования X-VERT, проведенного с ривароксабаном. Это первое проспективное многоцентровое рандомизированное открытое исследование применения НОАК при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий. Согласно результатам исследования X-VERT, ривароксабан оказался эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнять кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоверсия, неклапанная фибрилляция предсердий, X-VERT, ривароксабан, профилактика тромбоза

Во второй половине 2014 г. судить о возможности кардиоверсии на фоне продолжающегося использования новых пероральных антикоагулянтов у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий можно было только на основании анализа подгрупп в крупных клинических исследованиях ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF, в которых при возникновении такой необходимости предписывалось сохранять прием того перорального антикоагулянта (нового или варфарина), к которому больной был первоначально рандомизирован [1–3]. При этом решение выполнять или не выполнять чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца (ЧПЭХОКГ) оставлялось на усмотрение врача. Наиболее много-

численной подобная подгруппа оказалась в исследовании RE-LY (1983 процедуры у 1270 больных). В исследованиях ARISTOTLE и ROCKET-AF число кардиоверсии и больных, у которых она выполнялась, было существенно меньшим (743 кардиоверсий у 540 больных и 365 у 285 больных соответственно). В целом частота инсульта и артериальных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы, с одной стороны, и крупных кровотечений, с другой, после кардиоверсии была невысокой и на фоне каждого из новых пероральных антикоагулянта и варфарина существенно не различалась. Вместе с тем следует учитывать, что характер этих исследований не предполагал изучения эффективности новых перо-

ральных антикоагулянтов при кардиоверсии, а приведенные данные были получены при ретроспективном анализе. Их результаты не позволяют судить о тактике применения новых пероральных антикоагулянтов перед кардиоверсией у больных, которые не получают длительную антикоагулянтную терапию, хотя этот вопрос имеет важное практическое значение.

На основании этих фактов в 2012 г. рекомендации Европейского кардиологического общества включили дабигатрана этексилат в список антикоагулянтов, применение которых возможно при кардиоверсии (как электрической, так и фармакологической) у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, когда длительность пароксизма составляет как минимум 48 ч или неизвестна, при условии, что препарат будет использоваться как минимум 3 нед. до и 4 нед. после процедуры (класс рекомендации I, степень доказанности B) [4, 5]. В обновленной версии рекомендаций Американской коллегии кардиологов и ассоциации сердца, опубликованной в 2014 г., у данной категории больных предусмотрена возможность использования любого из указанных новых пероральных антикоагулянтов (класс рекомендации IIa, степень доказанности C) [6]. Очевидно, что несовпадение точек зрения, изложенных в документах различных экспертных групп, связано с недостатком фактических данных и отсутствием на момент создания текста специально спланированных проспективных контролируемых клинических исследований новых пероральных антикоагулянтов при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий. Результаты первого такого исследования X-VERT с использованием ривароксабана были представлены в сентябре 2014 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Проспективное многоцентровое (141 лечебное учреждение в 17 странах) рандомизи-

рованное открытое исследование X-VERT включало 1 504 больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий и относилось к фазе клинических испытаний IIIb [7, 8].

Критерии включения и основные критерии невключения в исследование X-VERT представлены в *таблице 1*. Неклапанной считали фибрилляцию предсердий у больных без гемодинамически значимого митрального стеноза и протезов клапанов сердца.

Подходящие больные с длительностью пароксизма более 48 ч или если она была неизвестна, рандомизировались к приему ривароксабана или использованию антагонистов витамина K в соотношении 2 : 1 с учетом выбранного подхода к ведению больного. Ривароксабан применялся в дозе 20 мг 1 раз в сутки; у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин дозу следовало уменьшить до 15 мг 1 раз в сутки. Если больной раньше получал антагонист витамина K, прием ривароксабана предписывалось начать при значениях МНО $\leq 3,0$. Если до рандомизации использовалось подкожное введение антикоагулянта или применялся другой новый пероральный антикоагулянт, их следовало отменить и дать первую дозу ривароксабана в пределах 2 ч до планируемой инъекции или приема внутрь очередной дозы отмененного препарата. В дальнейшем ривароксабан было необходимо принимать ежедневно в одно и то же время вместе с пищей.

При использовании антагониста витамина K целевые значения МНО составляли 2,0–3,0. В начале подбора дозы для быстрого создания желаемого уровня антикоагуляции перед кардиоверсией при соответствующем решении врача разрешалось парентеральное введение антикоагулянта, пока не будет достигнуто целевого МНО.

Если не было уверенности, что после начала пароксизма фибрилляции предсердий как минимум в ближайшие 3 нед. поддерживался до-

ТАБЛИЦА 1. Критерии включения и основные критерии невключения и исследование X-VERT

Критерии включения	Основные критерии невключения
<ul style="list-style-type: none"> — Возраст 18 лет и старше — Гемодинамически стабильная неклапанная фибрилляция предсердий длительностью более 48 ч или неизвестной длительности — Планируемая электрическая или фармакологическая кардиоверсия — Сексуально активные женщины детородного возраста и мужчины, согласные использовать адекватную контрацепцию 	<ul style="list-style-type: none"> — Тяжелый инвалидизирующий инсульт (начиная с 4—5 баллов по шкале Ранкин) в предшествующие 3 мес., или любой инсульт в предшествующие 14 сут., или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 3 сут. — Острая тромбоземболия или тромбоз в предшествующие 14 сут. — Инфаркт миокарда в предшествующие 14 сут. — Показания к антикоагулянтам помимо наличия фибрилляции предсердий — Известный тромб в левом предсердии или его ушке, миксома левого предсердия, известный тромб в левом желудочке или аорте — Гемодинамически значимый митральный стеноз или протез клапанов сердца — Хронический прием ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе выше 100 мг или двойная антиагрегантная терапия — Одновременный прием сильных ингибиторов изофермента цитохрома P450 3A4 или гликопротеина P — Клиренс креатинина ниже 30 мл/мин — Заболевания печени с коагулопатией, приводящей к клинически значимому риску кровотечений — Планируемые инвазивные процедуры с возможностью неконтролируемого кровотечения (крупная операция, катетеризация сердца) — Беременность, кормление грудью

статочный уровень антикоагуляции и не планировалось ЧПЭХОКГ, кардиоверсию следовало проводить после как минимум 3-недельного периода поддержания надлежащего уровня антикоагуляции (максимально — в течение 8 нед.). При использовании антагониста витамина К это означало сохранение значений МНО в диапазоне 2,0—3,0 как минимум 3 нед. подряд (без учета периода подбора дозы), для ривароксабана — обеспечение достаточной приверженности к лечению (прием как минимум 80% выданных таблеток в течение 3 нед. до планируемой кардиоверсии). После успешной кардиоверсии прием препаратов продолжали на протяжении еще 6 нед.

Если планировалось ЧПЭХОКГ или после начала пароксизма как минимум 3 нед. поддерживался стабильный уровень антикоагуляции, кардиоверсию разрешалось проводить через 1—5 сут. В группе ривароксабана кардиоверсия допускалась через 4 ч после приема

первой дозы препарата. Если выполнялось ЧПЭХОКГ, при котором выявляли тромб в левом предсердии, кардиоверсия не проводилась.

Через 6 нед. после кардиоверсии осуществлялся переход на «обычное» лечение и наблюдение продолжалось еще 30 дней. При решении перейти с ривароксабана на антагонист витамина К следовало, не прерывая приема ривароксабана, начать подбор дозы антагониста витамина К и отменить ривароксабан, когда МНО будет составлять $\geq 2,0$ перед приемом очередной дозы ривароксабана. МНО было желательно также проконтролировать через 24 ч, когда воздействие ривароксабана на этот показатель фактически прекратится. Другой предложенный подход предусматривал отмену ривароксабана и подбор дозы антагониста витамина К на фоне парентерального введения антикоагулянта, начатого в срок приема очередной дозы ривароксабана. Переходить с

антагониста витамина К на ривароксабан решалось при МНО $\leq 3,0$, на дабигатрана этексилат или апискабан — при МНО $\leq 2,0$.

Клинические события оценивал независимый комитет, не осведомленный о проводимом лечении. Первичной конечной точкой, характеризующей эффективность, была сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, артериальной эмболии не в сосуды центральной нервной системы, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти. При этом наряду с анализом «по намерению лечить» использовался модифицированный подход, когда учитывались только больные, у которых не было выявлено тромба в левом предсердии. Последний считался приоритетным. Первичной конечной точкой, характеризующей безопасность, были крупные кровотечения по критериям Международного общества тромбоза и гемостаза.

В итоге первоначально раннюю кардиоверсию предпочли у 872 больных (ЧПЭХО было выполнено у 64,7% из них), отсроченную — у 632 (с частотой ЧПЭХО 10,1%). В половине случаев больные, ранее получавшие антагонист витамина К, после включения в исследование были переведены на ривароксабан; обратный переход потребовался у 5,2% рандомизированных в группу антагонистов витамина К. У подвергнутых кардиоверсии электрическая выполнена в 97,6% случаев, фармакологическая — у 2,4% больных соответственно.

Результаты исследования X-VERT представлены в *таблице 2*. Заметных различий по эффективности и безопасности применения ривароксабана и антагонистов витамина К не отмечалось как в исследовании в целом, в подгруппах с ранней и отсроченной кардиоверсией, так и у больных, получавших ранее антагонисты витамина К, и тех, кому антикоагулянты назначались впервые перед планируемой кар-

диоверсией. Существенных различий при заранее запланированном анализе других подгрупп также не найдено.

При проведении анализа «по намерению лечить» результат оказался аналогичным, однако общая частота неблагоприятных исходов была ниже, поскольку ни у кого из исключенных из анализа из-за выявления тромба в левом предсердии впоследствии не было тромбоэмболических осложнений.

При отсроченной кардиоверсии применение ривароксабана позволяло чаще уложиться в 3-недельный срок подготовки к процедуре, в то время как в группе варфарина процедуру во многих случаях приходилось откладывать из-за необходимости сначала подобрать дозу антагониста витамина К.

Различий по общей частоте побочных эффектов между группами ривароксабана и антагонистов витамина К не было.

ДОСТОИНСТВА ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Исследование X-VERT — первое законченное специально спланированное проспективное клиническое исследование нового перорального антикоагулянта при кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий, выполненное на разнородной группе больных при использовании подходов, которые широко распространены в повседневной врачебной деятельности. При этом направленность эффекта в исследовании в целом и в подгруппах больных с ранней и отсроченной кардиоверсией была одинакова, что позволяет ожидать сходного воздействия при всех изученных подходах к использованию ривароксабана. Соответственно помимо подтверждения возможности проведения кардиоверсии через 3 нед. от начала приема нового перорального антикоагулянта впервые появились клинические данные в поддержку выполнения кардио-

ТАБЛИЦА 2. Результаты исследования X-VERT

Критерий	Антагонист витамина К	Ривароксабан	Относитель- ный риск	95% границы доверитель- ного интер- вала
<i>Все больные</i>				
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	5/492 (1,02%)	5/978 (0,51%)	0,50	0,15—1,73
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или смерть от любой причины*	6/492 (1,22%)	6/978 (0,61%)	0,50	0,16—1,55
Крупное кровотечение	4/499 (0,80%)	6/988 (0,61%)	0,76	0,21—2,67
Совокупное клиническое преимущество: сумма случаев инсульта, транзиторной ишемической атаки, периферических (артериальных) эмболий инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и крупных кровотечений*	1,81%	1,06%	0,49	0,14—1,69
<i>Ранняя кардиоверсия</i>				
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	3/277 (1,08%)	4/567 (0,71%)		
Крупное кровотечение	3/284 (1,06%)	3/575 (0,52%)		
<i>Отсроченная кардиоверсия</i>				
Готовность к кардиоверсии (сутки)	Медиана 30	Медиана 22	p <0,001	
Не готовы к кардиоверсии через 3 недели	n = 95	n = 1	p <0,001	
Инсульт, транзиторная ишемическая атака, периферическая (артериальная) эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть*	2/215 (0,93%)	1/411 (0,24%)		
Крупное кровотечение	1/215 (0,47%)	3/413 (0,73%)		
* Оценка у больных без выявленного тромба в левом предсердии в срок от рандомизации до 2 дней после планового прекращения приема исследуемых препаратов (минимальный срок наблюдения — 42 дня после кардиоверсии) либо до окончания 30-дневного периода наблюдения при досрочном прекращении приема исследуемых препаратов.				

версии вскоре после приема первой дозы ривароксабана (согласно протоколу исследования X-VERT раннюю кардиоверсию можно было выполнять в срок от 4 ч до 5 сут. после приема первой дозы препарата). Очевидно, в ряде случаев (за исключением неотложной кардиоверсии) это может позволить отка-

заться от парентерального введения антикоагулянта, который ранее считался необходимым для быстрого создания терапевтического уровня антикоагуляции в крови перед кардиоверсией и его поддержания в последующем, пока не будет подобрана доза антагониста витамина К.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Из-за низкой частоты неблагоприятных исходов и сравнительно небольшого размера клинического испытания границы доверительного интервала для сравнительной эффективности и безопасности изучавшихся подходов оказались очень широкими. Очевидно, этот недостаток еще больше усугубляется, когда речь идет об анализе подгрупп. Тем не менее ряд обстоятельств усиливает значение результатов исследования X-VERT: **1)** во всех случаях отмечалась тенденция к преимуществу ривароксабана по эффективности и безопасности; **2)** частота тромбоемболических осложнений и крупных кровотечений на ривароксабана соответствует отмеченной в других исследованиях с использованием антагонистов витамина К; **3)** риск неблагоприятных событий на ривароксабана был намного ниже, чем отмеченный ранее при отсутствии профилактики; **4)** по сравнению с ан-

тагонистами витамина К применение ривароксабана при отсроченной кардиоверсии позволяло чаще обеспечить готовность к кардиоверсии через 3 нед. от начала приема препарата, не удлинняя его на период подбора дозы.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ X-VERT

Авторы публикации результатов исследования X-VERT пришли к заключению, что ривароксабан оказался эффективной и безопасной альтернативой антагонистам витамина К и может позволить быстро выполнять кардиоверсию у гемодинамически стабильных больных с пароксизмом неклапанной фибрилляции предсердий. Очевидно, его результат стоит рассматривать как возможное основание для внесения дополнений в существующие клинические рекомендации.



ИСТОЧНИКИ

1. 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.
2. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y et al., for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes Following Cardioversion and Atrial Fibrillation Ablation in Patients Treated with Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61: 1998–2006.
3. 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). *JACC*, 2014, 63: 1082–1087.
4. 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.
5. 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.
6. 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. *JACC*, 2014, 64: e1–e76.
7. 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 atrial 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: 646–52.
8. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL et al., on behalf of the X-VERT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 2014, 35: 3346–3355.