Сравнение эффективности применения ривароксабана и антагонистов витамина K при выполнении кардиоверсии у больных 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]

Прием ривароксабана представляется эффективной и безопасной альтернативой приему антагонистов витамина К у больных, которым выполняют кардиоверсию, в том числе при тактике раннего ее выполнения.

АВК — антагонисты витамина К
ИМ — инфаркт миокарда
ЛП — левое предсердие
МКД — межквартильный диапазон
МНО — международное нормализованное отношение
НПАК — новые пероральные антикоагулянты
ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФП — фибрилляция предсердий
ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
ЭСБКК — эмболия в сосуды большого круга кровообращения

Предпосылки к проведению исследования

Фибрилляция предсердия (ФП) относится к наиболее частой стойкой аритмии, распространенность которой в общей популяции достигает примерно 1% [1]. При развитии клинических проявлений ФП для быстрого восстановления синусового ритма может выполняться фармакологическая или электрическая кардиоверсия [1]. Однако во время выполнения кардиоверсии имеется повышенный риск развития тромбоэмболических осложнений, в частности риск развития инсульта при этом вмешательстве без применения антикоагулянтов достигает 5—7% [2—4]. Несмотря на то что при проведении контролируемых клинических исследований не было получено данных, подтверждающих эффективность применения антагонистов витамина К (АВК) , имеются сведения о том, что применение препаратов этой группы во время выполнения вмешательств приводит к снижению риска развития тромбоэмболических осложнений до 0,5—1,6% [4, 5]. 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 [1, 6]. Проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) для исключения тромбов в левом предсердии (ЛП) в сочетании с применением гепарина и АВК непосредственно до выполнения кардиоверсии, а также в период ее выполнения и в течение не менее 4 нед после вмешательства считается эффективным подходом к быстрому выполнению кардиоверсии [6].

Известно, что новые пероральные антикоагулянты (НПАК) могут использоваться в качестве альтернативы АВК для длительной профилактики инсульта у больных с ФП неклапанной природы [7—10]. Кроме того, результаты недавно выполненного вторичного анализа данных об участниках РКИ свидетельствовали о том, что выполнение кардиоверсии может быть не менее эффективно и безопасно, чем применение АВК, при использовании дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в течение длительного периода до кардиоверсии [11—14].

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) у больных, как ранее не принимавших антикоагулянты, так и применявших антикоагулянты, у которых выполнялась плановая кардиоверсия.

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 в возрасте 18 лет или старше, у которых предполагалось выполнение электрической или фармакологической кардиоверсии. В исследование включали как больных, которые ранее не принимали антикоагулянты, так и тех, у которых применялась антикоагулянтная терапия 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 инвалидизирующий инсульт, а также любой инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) в течение предше-

ствующих 2 нед или 3 дней соответственно. Подробно исходные характеристики больных представлены в **таблице**.

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 выполнении кардиоверсии (целевая продолжительность терапии ривароксабаном или стандартной тактики применения АВК до вмешательства находилась в диапазоне от 1 до 5 дней) или отсроченной кардиоверсии (до вмешательства предполагался 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 сутки (или 15 мг 1 раз в сутки 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, если не достигались целевые уровни МНО.

Ввиду возможных неблагоприятных последствии ФП желательно выполнение кардиоверсии в максимально более ранние сроки. В соответствии с современными рекомендациями тактика раннего выполнения кардиоверсии может применяться либо в случае исключения тромбов в ЛП с помощью ЧП-ЭхоКГ или в случаях, когда имеются подтверждения того, что больной в течение не менее 3 нед до кардиоверсии принимал антикоагулянты [1, 6]. В случае применения в ходе выполнения исследования X-VeRT тактики ранней кардиоверсии ривароксабан назначали за 1—5 дней до предполагаемой кардиоверсии с продолжением применения в течение 6 нед после выполнения кардиоверсии. Больные, распределенные 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 кардиоверси больному не выполняли. У таких больных прием исследуемого препарата прекращали и применяли лечение в соответствие со стандартами, принятыми в данном лечебном учреждении. Наблюдение за такими больными продолжалось в течение 30 дней. В случае отсроченного выполнения кардиоверсии больные до вмешательства принимали АВК или ривароксабан в течение не менее 3 нед и максимально до 8 нед. Противосвертывающее действие АВК считали эффективным, если МНО поддерживалось в диапазоне от 2,0 до 3,0 в течение не менее 3 нед подряд до выполнения кардиоверсии. Противосвертывающее действие ривароксабана считали достаточным, если подсчет возвращенных таблеток исследуемого препарата указывал на применение более 80% выданных таблеток ривароксабана в течение последних 3 нед до выполнения кардиоверсии. После кардиоверсии прием ривароксабана также продолжался в течение 6 нед.

После окончания исследования больные, принимавшие ривароксабан, могли продолжать его прием, однако после завершения исследования этот препарат переставал быть исследуемым (или их можно было переводить на прием другого НПАК) или могли переводиться на прием АВК (если МНО достигало 2,0 или более) или на применение АВК в сочетании с парентеральными антикоагулянтами. Больных, которые в ходе выполнения исследования применяли АВК, переводили на прием НПАК при МНО 3,0 и менее в случае предполагаемого приема ривароксабана и при МНО 2,0 или менее при переводе на прием дабигатрана или апиксабана.

В ходе выполнения исследования X-VeRT не допускалось сочетанное применение мощных ингибиторов как изофермента цитохрома P450 3A4, так и P-гликопротеина, а также АВК и ингибиторов Xa фактора, отличных от исследуемых препаратов; ингибиторов IIa фактора; низкомолекулярного или нефракционированного гепарина (за исключением случаев временного применения в период подбора дозы АВК), длительный прием ацетилсалициловой кислоты в дозе более 100 мг/сут или использование двухкомпонентной терапии антиагрегантами. Применение мощных индукторов изофермента цитохрома P450 3A4 допускалось с осторожностью. В случае применения сопутствующей терапии, которая влияла на свертываемость крови, больные должны были тщательно наблюдаться в ходе выполнения исследования. При высоком риске развития язв желудочно-кишечного тракта или кровотечения больные должны были применять профилактическую терапию с использованием ингибиторов протонного насоса. В случае необходимости выполнения инвазивных или хирургических вмешательств прием ривароксабана прекращали за 24 ч до вмешательства и возобновляли как можно раньше. Временное прекращение и возобновление приема АВК соответствовало стандартной практике.

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). Все неблагоприятные клинические исходы подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов. Дополнительные показатели: общая смертность; 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) [15]. Дополнительный показатель безопасности: частота развития любого кровотечения.

Методы статистического анализа

При допущении того, что риск развития тромбоэмболических осложнений в течение 30 дней после кардиоверсии в группе АВК будет составлять 1%, было рассчитано, что для подтверждения неменьшей эффективности при-

менения ривароксабана по сравнению с АВК при использовании верхней границы ДИ для сравнения риска в пределах 1,5 для подтверждения гипотезы о не меньшей эффективности приема ривароксабана при 90% статистической мощности исследования в него необходимо было включить от 25 000 до 30 000 больных, которых следовало рандомизированно распределить в группу ривароксабана и группу АВК в соотношении 2:1. Однако авторы исследования пришли к заключению о неприемлемости выполнения исследования с включением такого большого числа больных. С учетом результатов вторичного анализа данных об участниках исследования RE-LY (n=1270) [11] было принято решение о том, что выполнение описательного сравнительного исследования, в которое предполагалось включить 1500 больных, позволит получить клинически важную информацию. В ходе анализа использовали методы описательной статистики. В ходе выполнения такого анализа рассчитывали риск и ОР для клинических исходов, включая 95% ДИ. Анализ эффективности выполняли с помощью модифицированного анализа, выполняемого исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, в который не включали больных с тромбами в ЛП, а также с помощью анализа, выполняемого исходя из допущения, что все больные получали назначенное лечение, в который включали данные о всех рандомизированных больных. Модифицированный анализ использовали при выполнении основного анализа эффективности. Анализ безопасности выполняли с использованием данных о больных, которые приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Период, в течение которого анализировали эффективность, включал период между рандомизацией и либо 2 днями после даты приема последней дозы исследуемого препарата (для больных, которые полностью завершили предполагаемый период приема исследуемого препарата), либо датой более раннего приема последней дозы исследуемого препарата (например, через 42 дня после выполнения кардиоверсии), а также период между рандомизацией и окончанием 30-дневного периода наблюдения (для больных, которые досрочно прекратили прием исследуемого препарата).

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 и 502 больных соответственно. В ходе выполнения исследования от продолжения участия в нем отказались 35 больных; в конце периода наблюдения для 17 больных были получены данные о том, что они живы; для остальных 18 больных не было получено информации об их дальнейшей судьбе, но следует отметить, что 5 из них никогда не принимали исследуемых препаратов.

Из данных от 1470 больных (о 978 и 492 больных в группе ривароксабана и группе АВК соответственно) данные о 34 больных (в группе ривароксабана и группе АВК 24 и 10 больных соответственно) не были включены в модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение. Характеристики рандомизированных больных существенно не различались между группами. В течение не менее 6 нед до включения в исследование антикоагулянты принимали 43% больных. В целом до рандомизации дабигатран, ривароксабан, апиксабан и АВК принимали 3,5, 5,9, 0,1 и 51,3% больных соответственно. В ходе выполнения исследования в группе ривароксабана 50% больных должны были быть переведены с применяемого до начала исследования АВК на прием ривароксабана, а в группе АВК — 5,2% больных должны были быть переведены с предшествующего приема ривароксабана на прием АВК.

В целом у 58% больных предполагалось раннее выполнение кардиоверсии; при этом ЧП-ЭхоКГ выполнялось в 64,7% случаев (в группе ривароксабана и группе АВК — у 377 и 187 больных соответственно). В целом выполнение отсроченной кардиоверсии предполагалось у 42% больных; причем ЧП-ЭхоКГ выполнялась у 10,1% больных (в группе ривароксабана и группе АВК — у 33 и 31 больного соответственно).

В целом кардиоверсия была выполнена у 77,6% больных, включенных в исследование; причем электрическая и фармакологическая кардиоверсия выполнялась в 97,6 и 2,4% случаев ее 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 дней после рандомизации. В группе ривароксабана и группе АВК сроки выполнения кардиоверсии соответствовали таким периодам у 77 и 36,3% больных соответственно ($p<0,001$); причем несвоевременное выполнение кардиоверсии было обусловлено недостижением необходимого противосвертывающего эффекта в группе ривароксабана и группе АВК у 1 и 95 больных соответственно. В ранние сроки после выполнения кардиоверсии она была успешной в целом у 86,8% больных при сходной частоте этого показателя в группе ривароксабана и группе АВК (у 87,4 и 85,3% больных соответственно), а также при ранней тактике и отсроченной тактике выполнения кардиоверсии (в таких случаях успешность кардиоверсии в ранние сроки после ее выполнения отмечалась у 86,5 и 87,5% больных соответственно).

Больные, у которых было невозможно выполнить кардиоверсию в требуемые сроки, продолжали прием исследуемого препарата и у 115 больных (в группе ривароксабана и группе АВК — у 21 и 94 больных соответственно) кардиоверсия была выполнена при посещении исследовательского центра в более отдаленные сроки на фоне продолжения приема исследуемого препарата. Спонтанное восстановление синусового ритма до предполагаемого выполнения кардиоверсии в целом отмечалось у 7,7% больных: в группе ривароксабана и группе плацебо — у 76 и 40 больных соответственно.

В целом продолжительность периода между рандомизацией и выполнением кардиоверсии была сходной или меньшей в группе ривароксабана по сравнению с группой АВК: при тактике ранней кардиоверсии медиана продолжительности такого периода в группе ривароксабана составляла 1 день (межквартильный диапазон — МКД от 1 до 2 дней), а в группе АВК — 1 день (МКД от 1 до 3 дней; $p=0,628$); при тактике отсроченной кардиоверсии в группе ривароксабана медиана продолжительности такого периода достигала 22 дней (МКД от 21 до 26 дней), а в группе АВК — 30 дней (МКД от 23 до 42 дней; $p<0,001$).

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 из 1470 больных (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% (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 0,2% 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 (ЭСБКК), у 1 больного в каждой группе развился ИМ и в целом 6 больных умерли от осложнений ССЗ (в группе ривароксабана и группе АВК 4 и 2 больных соответственно). Кроме того, один больной в каждой группе умер от причин, не связанных с ССЗ (смерть в таких случаях была обусловлена онкологическим заболеванием).

При использовании тактики ранней кардиоверсии частота развития в группе 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 развились в течение первых 21 дня после кардиоверсии, а 1 больной умер до выполнения кардиоверсии. В момент развития неблагоприятных исходов 9 из 10 больных применяли исследуемый препарат, а 1 больной, который прекратил прием исследуемого препарата за 10 дней до выполнения кардиоверсии, умер через 10 дней после нее. Кумулятивный риск развития комбинированного показателя частоты развития инсульта, ЭСБКК, ПНМК, ИМ, а также общей смертности в группе ривароксабана составляла 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).

В отсутствие применения пероральных антикоагулянтов (нелеченые больные) до включения в исследование в группе ривароксабана и группе АВК основной показатель достигал 0,71 и 1,10% соответственно. При приеме антикоагулянтов до включения в исследование основной показатель в группе ривароксабана и группе АВК составлял 0,24 и 0,91% соответственно. Неблагоприятные клинические исходы развились у 7 больных, которым выполняли ЧП-ЭхоКГ (в группе ривароксабана и группе АВК такие исходы развились у 4 и 3 больных соответственно).

В анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, и в модифицированный анализ, выполненный исходя из такого допущения, были включены данные об одних и тех же 10 больных, у которых развились подтвержденные неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель эффективности, так как в подгруппе больных, данные о которых были исключены из анализа в связи с выявлением тромбов в ЛП, не отмечалось развития неблагоприятных исходов. Это обусловливало отчетливую тенденцию к снижению риска развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в более крупной популяции больных, данные о которых анализировали исходя из допущения о том, что все больные приняли назначенное лечение (ОР=0,50 при 95% ДИ от 0,15 до 1,72). Причем такие результаты отмечались в большом числе подгрупп больных с определенными исходными характеристиками. В ходе длительного наблюдения после завершения приема исследуемых препаратов у 4 из 1415 больных (0,28% больных) развились неблагоприятные исходы, включенные в основной показатель.

Частота развития тяжелого кровотечения в группе ривароксабана достигала 0,61% (при 95% ДИ 0,26 до 1,27%), а в группе АВК — 0,8% (при 95% ДИ от 0,27 до 2%). 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 выполнялась ЧП-ЭхоКГ, 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. Не отмечалось клинически значимых различий между группами применения определенной тактики приема антикоагулянтов, а также применения определенной тактики кардиоверсии по кумулятивной частоте развития нежелательных явлений и тяжелых нежелательных явлений.

Вывод

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

Комментарий

Исследование X-VeRT было первым проспективным исследованием по оценке эффективности применения НПАК у больных с ФП, которым выполняют кардиоверсию. Применение ривароксабана у больных, которые ранее не принимали антикоагулянты, а также продолжение приема ривароксабана или применение его вместо АВК сопровождалось сходным или менее высоким риском по сравнению с приемом АВК. Такие данные были получены как в ходе наблюдения за больными, у которых применялась тактика как раннего, так и отсроченного выполнения

кардиоверсии. Частота развития таких неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель суммарного клинического преимущества приема антикоагулянта, как инсульт, ЭСБКК, ПНМК, ИМ, смерть от осложнений ССЗ и тяжелое кровотечение, в группе ривароксабана и группе АВК достигала 1,06 и 1,18% (ОР=0,49 при 95% ДИ от 0,14 до 1,69). При использовании тактики отсроченного выполнения кардиоверсии применение ривароксабана позволяло выполнять кардиоверсию в более короткие сроки (в среднем через 25 дней), чем при приеме АВК (в среднем через 34 дня), так как при использовании АВК по сравнению с приемом ривароксабана через 3 нед отсутствие требуемого противосвертывающего эффекта отмечалось чаще (в группе АВК и группе ривароксабана у 95 и 1 больного соответственно). При использовании тактики раннего выполнения кардиоверсии прием ривароксабана не позднее чем за 4 ч до выполнения кардиоверсии обеспечивало эффективное и безопасное антикоагулянтное действие. Полученные результаты были сходными при выполнении анализов разных типов (модифицированный и немодифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, и анализ безопасности), а также в разных подгруппах больных с определенными исходными характеристиками.

Прием АВК до и после выполнения кардиоверсии в настоящее время считается стандартной тактикой, которая отражена в клинических рекомендациях [1, 6]. К основным недостаткам применения АВК следует отнести полученные ранее данные о том, что для достижения стабильного терапевтического диапазона МНО требуется более 3 нед [16]. В ходе выполнения исследования X-VeRT были подтверждены такие данные. Фармакологические характеристики НПАК представляются особенно ценными при выполнении плановой кардиоверсии. Быстрое начало действия (через 2—4 ч после приема), короткий период полувыведения, а также предсказуемые фармакокинетика и фармакодинамика позволяют быстрее выполнять кардиоверсию. Наблюдения, полученные в ходе выполнения исследования X-VeRT, дополняют результаты вторичного анализа данных об участниках исследований III фазы по оценке эффективности применения прямого ингибитора тромбина дабигатрана [11] или прямых ингибиторов Xa фактора ривароксабана и апиксабана [12, 13]. В ходе выполнения наиболее крупного в настоящее время вторичного анализа данных об участниках исследования RE-LY были получены данные о том, что частота развития инсульта и тяжелых кровотечений в течение 30 дней после выполнения кардиоверсии была низкой на фоне длительного приема дабигатрана и сходной с таковой на фоне приема варфарина [11]. Сходные результаты были получены и в ходе выполнения других вторичных анализов данных об участниках РКИ апиксабана и ривароксабана [12, 13].

Следует отметить, что исследование не обладало достаточной статистической мощностью для получения точных надежных статистических результатов, а следовательно, само исследование носит поисковый характер. Тем не менее некоторые результаты, полученные в ходе выполнения исследования X-VeRT, представляются достаточно надежными. Рассчитанные ОР свидетельствуют об устойчивых тенденциях к снижению частоты развития тромбоэмболических осложнений и тяжелых кровотечений при применении ривароксабана по сравнению с АВК как в целом, так и в подгруппах больных, в которых применялась тактика раннего и отсроченного выполнения кардиоверсии. Верхние границы 95% ДИ для частоты развития тромбоэмболических осложнений (1,17%) и тяжелых кровотечений (1,27%) в группе ривароксабана соответствуют диапазону показателей эффективности и безопасности, которые ранее были получены у больных, принимавших АВК [4, 5]. Следует также отметить, что риск развития осложнений, включенных в показатели безопасности, был намного ниже по сравнению с таковым в отсутствие антикоагулянтной терапии (5—7%) [17]. Практические преимущества применения ривароксабана проявлялись в виде меньшей продолжительности периода до выполнения кардиоверсии и меньшего числа больных, у которых не удавалось достичь достаточного противосвертывающего действия до выполнения кардиоверсии через 3 нед после начала приема исследуемого препарата в группе тактики отсроченного выполнения кардиоверсии. При интерпретации результатов исследования следует учитывать, что в него были включены больные с различными характеристиками, что соответствует реальной клинической практике. Нельзя не отметить, что открытый характер исследования допускал возможность систематических ошибок при сообщении о развитии неблагоприятных клинических исходов и/или их подтверждении. С целью уменьшения выраженности таких систематических ошибок был применен ряд обоснованных процедур, включая использование слепого метода при оценке неблагоприятных клинических исходов, что соответствует ранее описанной тактике, которая применялась в ходе выполнения исследования [7]. В обеих группах было сходным число больных, полностью прекративших прием исследуемого препарата вследствие несоблюдения предписанного режима терапии (в группе ривароксабана и в группе АВК 15,6 и 20,3% больных соответственно).

Таким образом, применение ривароксабана представляется эффективной и безопасной альтернативой приему АВК и, возможно, позволяет быстрее выполнить кардиоверсию.

Таблица. **Исходные характеристики больных, включенных в исследование, данные о которых были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные принимали назначенное лечение***

Характеристика	Все больные		Тактика раннего выполнения кардиоверсии		Тактика отсроченного выполнения кардиоверсии	
	группа ривароксабана (n=1002)	группа АВК (n=502)	группа ривароксабана (n=585)	группа АВК (n=287)	группа ривароксабана (n=417)	группа АВК (n=215)
Регион проживания, число больных (в %):						
Европа	72,7	72,5	70,8	71,4	75,3	74
Северная Америка	22,1	22,1	20,7	20,6	24	24,2
Азиатско-Тихоокеанский регион	5,3	5,4	8,5	8	0,7	1,9
Мужской пол, число больных (в %)	72,6	73,1	72,8	70,7	72,2	76,3
Возраст, годы	64,9±10,6	64,7±10,5	65,3±10,4	65,3± 10,6	64,4±10,8	64,0± 10,3
ИМТ, кг/м^2	30,09±5,83	30,19±6,07	29,75±5,82	29,82±6,24	30,55±5,81	30,69±5,82
Определенный клиренс креатинина, число больных (в %):						
менее 30 мл/мин	—	0,2	—	—	—	0,5
30—50 мл/мин	6,8	6	8,5	5,9	4,3	6
50—80 мл/мин	30,9	35,1	29,7	39,7	32,6	28,8
80 мл/мин и более	61,5	57,6	60,7	53	62,6	63,7
Наличие в анамнезе определенных заболеваний, число больных (в %):						
Инсульт	3,4	4,2	3,1	4,9	3,8	3,3
ЭСБКК	1,0	2,2	0,7	2,1	1,4	2,3
ПНМК	2,3	3,4	2,6	2,4	1,9	4,7
ЗСН	19,7	14,9	21,2	18,1	17,5	10,7
ЗСН III/IV ФК по классификации NYHA	4,8	1,8	5,6	2,8	3,6	0,5
артериальная гипертония	65,0	68,7	68,0	68,3	60,7	68,8
сахарный диабет	20,3	20,5	21,4	23,6	18,7	16,3
сосудистое заболевание	13,4	11,2	16,8	11,1	8,6	7,4
инфаркт миокарда	9,0	6,6	10,6	5,9	6,7	11,2
Определенная форма фибрилляции предсердий, число больных (в %):						
впервые диагностированная	23,8	21,1	17,8	18,1	32,1	25,1
пароксизмальная	17,2	22,7	21,2	29,6	11,5	13,5
устойчивая	55,9	50	57,9	47	53	54
длительная устойчивая	3,0	5,2	2,9	4,2	3,1	6,5
Определенная оценка по шкале $CHADS_2$, число больных (в %):						
0 баллов	23,9	20,9	20,3	18,1	28,8	24,7
1 балл	38,0	40,4	40,2	41,1	35	39,5
2 балла или более	38,1	38,6	39,5	40,8	36,2	35,8
Определенная оценка по шкале $CHA2DS_2$-VASc, число больных (в %):						
0 баллов (или 1 балл, который определяется только женским полом)	14,7	12,9	11,5	10,8	19,2	15,8
1 балл (если он не определяется только женским полом)	21,5	23,5	21,9	23	20,9	24,2
2 балла или более	63,9	63,5	66,7	66,2	60	60
Предшествующий прием антикоагулянтов, число больных (в %):	42,3	43,8	47,9	45,3	34,5	41,9
Предшествующий прием антиагрегантов, число больных (в %):						
любой	28,8	30,5	26,8	31,4	31,7	29,3
аспирин	26,5	28,3	24,8	30,3	29	25,6
клопидогрел	2,1	1,8	2,2	1,7	1,9	1,9
Применение антиаритмических препаратов, число больных (в %):						
любой	81,1	81,1	80,5	82,6	82	79,1
амиодарон	18,1	19,9	22,1	21,6	12,5	17,7
дронедарон	1,3	1,6	1,2	2,4	1,4	0,5
флекаинид	5	4,4	5,5	4,9	4,3	3,8
пропафенон	1,5	1	1,4	1	1,7	1
другие препараты, относящиеся к I или III классу	0,2	0,2	0,3	0,3	—	—

Примечание. * — данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. ИМТ — индекс массы тела; ЭСБКК — эмболии в сосуды большого круга кровообращения; ПНМК — преходящее нарушение мозгового кровообращения; ЗСН — застойная сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; NYHA — New York Heart Association.

ЛИТЕРАТУРА

1. *January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., 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 Mar 28. pii: S0735—1097(14)01740—1749.
2. *Bjerkelund C.J., Orning O.M.* The efficacy of anticoagulantt herapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1969;23:208—216.
3. *Arnold A.Z., Mick M.J., Mazurek R.P., 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.
4. *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.
5. *Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D., et al.* Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2001;344:1411—1420.
6. *Camm A.J., Lip G.Y.H., De Caterina R., et al.*; 2012 focused update of the ESC Guide- lines 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.
7. *Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139—1151.
8. *Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al.* Rivaroxaban versus warfarin in non- valvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883—891.
9. *Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981—992.
10. *Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093—2104.
11. *Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J., et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation 2011;123:131—136.
12. *Piccini J.P., Stevens S.R., 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.
13. *Flaker G., Lopes R.D., Al Khatib S.M., 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.
14. *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.
15. *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.
16. *Silverman D.I., Manning W.J.* Role of echocardiography in patients undergoing elective cardioversion of atrial fibrillation. Circulation 1998;98:479—486.
17. *Weinberg D.M., Mancini J.* Anticoagulation for cardioversion of atrial fibrillation. Am J Cardiol 1989;63:745—746.