

NAUJOJO ANTIKOAGULIANTO – DABIGATRANO – SAUGUMAS IR EFEKTYVUMAS TAIKANT ELEKTRINĘ KARDIOVERSIJĄ

Pranas Šerpytis¹, Rasa Palšauskaitė¹, Giedrius Navickas¹, Tomas Tamošiūnas¹,
Rokas Šerpytis^{1,4}, Viktoras Skromovas², Dimitrijus Kačiūrinas³, Eglė Butkutė⁴

¹Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, ²Šiaulių ligoninė, ³Alytaus ligoninė,

⁴Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: prieširdžių virpėjimas, elektrinė kardioversija, antikoagulantai, varfarinas, dabigatranas

Santrauka

Prieširdžių virpėjimas (PV) – tai dažniausiai pasitaikantis širdies ritmo sutrikimas. Vienas iš PV gydymo būdų – elektrinė kardioversija. Ši procedūra padidina tromboembolijų riziką, todėl pacientai 3 savaites prieš ir 4 savaites po kardioversijos turi vartoti antikoaguliantus.

Tyrimo tikslas – įvertinti naujojo antikoagulianto – dabigatrano – saugumą taikant elektrinę kardioversiją pacientams su PV.

Atliktas prospektyvinis tyrimas, išanalizuoti 424 pacientų duomenys. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupė (n=204) – tiriamieji, kurie prieš kardioversiją vartojo varfariną ir 3 savaites INR (TNS) buvo palaikomas 2-3 intervale; II grupė (n=210) – tiriamieji, kuriems 21 dieną prieš kardioversiją buvo skiriamas dabigatranas (150 mg du kartus per dieną). Tiriamiesiems, vartojusiems dabigatraną, prieš kardioversiją buvo atlikta transezofaginė echokardiografija.

Tyrimo rezultatai - transezofaginės echokardiografijos metu intrakardinių trombų II gr. tiriamiesiems nerasta. Sinusinis ritmas buvo atstatytas 189 (92,6%) tiriamiesiems, vartojusiems varfariną, ir 205 (97,6%) tiriamiesiems, vartojusiems dabigatraną. Abiejose grupėse nebuvo nustatyta tromboembolinių komplikacijų ir kraujavimo.

Išvados - dabigatrano vartojimas prieš elektrinę kardioversiją yra patikimas ir saugus metodas. Transezofaginė echokardiografija nėra indukuotina pacientams, vartojantiems dabigatraną.

Įvadas

Prieširdžių virpėjimas (PV) – tai dažniausiai pasitaikan-

tis širdies ritmo sutrikimas. Jungtinėje Karalystėje atlikto tyrimo duomenimis, prieširdžių virpėjimo dažnis vyresnių nei 45 metų žmonių populiacijoje siekia 6,9/1000 gyventojų ir didėja su amžiumi – tarp 80-89 m. amžiaus žmonių PV nustatomas 25,1/1000 gyventojų [1]. Kasmet 4,5 proc. pacientų su PV patiria insultą, daugiau nei pusė iš jų miršta arba tampa neįgaliais [2].

Vienas iš PV gydymo būdų – elektrinė kardioversija. Pacientams, kurių PV užsitęsęs >48 val., bent 3 savaites prieš ir 4 savaites po elektrinės kardioversijos rekomenduojama antikoaguliacinė terapija [3]. Jeigu antikoaguliacinė terapija yra nepakankama ir pacientas turi rizikos veiksnių (vyresnis amžius, cukrinis diabetas, širdies nepakankamumas ir kt.), insulto rizika po kardioversijos siekia net iki 10 proc., tačiau pasiekus adekvačią antikoaguliaciją, ši rizika sumažėja iki 1 proc. [4].

Vitamino K antagonistas – varfarinas, susintetintas prieš daugiau nei 60 metų vis dar laikomas populiariausiu antikoaguliantu. Šiuo metu varfariną vartoja 0,5-1,5 proc. pasaulio gyventojų, didžioji dalis jų – pacientai su PV [5]. Nepaisant didelio varfarino veiksmingumo, siauras terapinis langas, platus dozių variabilumas, dažnos reakcijos su kitais medikamentais ir maistu apsunkina varfarino vartojimą. Dozės titravimas gali užtrukti ir kelis mėnesius, o tuo metu pacientai kenčia dėl padidėjusio kraujavimo ar tromboembolijų rizikos. Anksčiau varfarinas buvo vienintelis pasirinkimas, tačiau didelės pastangos sukurti geresnį antikoagulantą buvo sėkmingos. Tyrimai buvo nukreipti dviem pagrindiniais keliais: kuriami tiesioginiai trombino inhibitoriai (ksimelagatranas ir dabigatranas) ir Xa faktoriaus inhibitoriai (rivaroksabanas, apiksabanas, edoksabanas ir kt.).

Šiuo metu trys naujieji antikoagulantai yra patvirtinti kaip varfarino alternatyva pacientams su nevožtuviniu PV, tai – dabigatranas, rivaroksabanas ir apiksabanas. Įrodyta, kad naujieji antikoagulantai yra tokie pat efektyvūs kaip

ir varfarinas, be to, jie pradeda veikti greičiau ir juos vartojant nereikalingas nuolatinis monitoringas [6]. Tačiau didžioji dalis tyrimų atlikta su pacientais, vartojančiais antikoaguliantus ilgą laiką, o duomenų apie trumpalaikį naujųjų antikoaguliantų vartojimą ir efektyvumą taikant kardioversiją stinga.

Tyrimo tikslas – įvertinti naujojo antikoagulianto – dabigatranas – saugumą taikant elektrinę kardioversiją pacientams su PV.

Tyrimo metodika

Atliktas prospektyvinis tyrimas. Į tyrimą įtraukti 424 tiriamieji, kuriems buvo diagnozuotas PV ir planuojama atlikti elektrinę kardioversiją. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes: I grupė (n=204) – tiriamieji, kurie prieš kardioversiją vartojo varfariną ir 3 savaites INR (TNS) (angl. *International Normalized Ratio*, liet. Tarptautinis normalizuotas santykis) buvo palaikomas 2-3 intervale; II grupė (n=210) – tiriamieji, kuriems 21 dieną prieš kardioversiją buvo skiriamas dabigatranas (150 mg du kartus per dieną). Tiriamiesiems, vartojusiems dabigatraną, prieš kardioversiją buvo atlikta transezofaginė echokardiografija. Elektrinė kardioversija buvo atlikta su bendrąja propofolio anestezią 1mg/kg $i/v \pm 0,5$.

Tyrimo rezultatai

I grupėje tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 58 ± 11 metų, 78% tiriamųjų sirgo hipertenzija, 18% - cukriniu diabetu, CHA2DS2-VASc skalėje tiriamieji surinko vidutiniškai $2 \pm 1,5$ balo. II grupėje tiriamųjų amžiaus vidurkis – 60 ± 12 metų, 80% jų sirgo hipertenzija, 21% - cukriniu diabetu, CHA2DS2-VASc skalė – $2 \pm 1,5$.

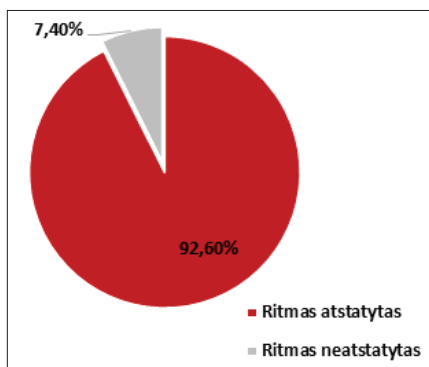
Tiriamiesiems, vartojusiems dabigatraną, atliktos transezofaginės echokardiografijos metu intrakardinių trombozų nebuvo rasta. Sinusinis ritmas buvo atstatytas 189 tiriamie-

siems, vartojusiems varfariną (n=204), ir 205, vartojusiems dabigatraną (n=210) (1 pav., 2 pav.). Abiejose tiriamųjų grupėse nebuvo nustatyta tromboembolinių komplikacijų ir kraujavimo.

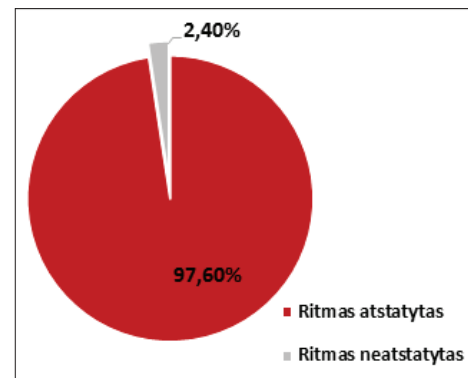
Aptarimas

Elektrinė kardioversija jau nuo 1962 metų naudojama sinusiniam ritmui grąžinti pacientams su PV [7]. 1969 metais Bjerkelund ir Orning [8] pirmieji pademonstravo antikoaguliacinės terapijos prieš kardioversiją svarbą. Po to atlikti kiti tyrimai patvirtino varfarino vartojimo taikant kardioversiją rekomendacijas. Tačiau daugiau nei 20 proc. pacientų, kuriems planuojama elektrinė kardioversija, ji neatliekama, nes INR nepavyksta išlaikyti terapinėse ribose tris savaites [9].

Mūsų tyrimas parodė, kad naujasis antikoaguliantas – dabigatranas – yra toks pat efektyvus, kaip ir daugelį metų vartojamas varfarinas. Po 3 savaičių dabigatranas vartojimo atlikus transezofaginę echokardiografiją, trombozų nebuvo rasta nei vienam tiriamajam. Tyrimo laikotarpiu abiejose grupėse nebuvo stebėta tromboembolinių ar kraujavimo komplikacijų. Keliuose panašiuose dabigatranas efektyvumo tyrimuose pacientai po elektrinės kardioversijos buvo stebimi tam tikrą laiką. Pavyzdžiui, RE-LY studijoje (*Randomized Evaluation of Long Term Therapy*) [10], kuria remiantis FDA (*Food and Drug Administration*) patvirtino dabigatraną kaip efektyvų ir saugų medikamentą pacientams su PV, tiriamieji po elektrinės kardioversijos buvo sekami 30 dienų. Iš tyrime analizuotų 18133 tiriamųjų (amžiaus vidurkis 72 metai), kuriems atsistatytas atrankos principu buvo skiriamas varfarinas arba dabigatranas, 1270 tiriamųjų buvo atliktos kardioversijos. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su inkstų funkcijos nepakankamumu bei pacientai, anksčiau patyrė insultą. Per 30 dienų laikotarpį po kardioversijos insultas ar sisteminė tromboembolija buvo



1 pav. Ritmo atstatymas tiriamiesiems, vartojusiems varfariną



2 pav. Ritmo atstatymas tiriamiesiems, vartojusiems dabigatraną

nustatyta 0,77% tiriamųjų, vartojusių dabigatraną 110 mg x2k./d., 0,30% - vartojusių dabigatraną 150 mg x2k./d. ir 0,60% - vartojusių varfariną, šie skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi. Taip pat nesiskyrė tromboembolijų dažnis tarp tiriamųjų, kuriems prieš kardioversiją buvo atlikta transezofaginė echokardiografija ir pacientų, kuriems ši procedūra neatlikta. Dar keli vėliau vykdyti tyrimai taip pat patvirtino dabigatrano saugumą ir efektyvumą taikant elektrinę kardioversiją [11-13].

Rivaroksabanas ir apiksabanas – tai kiti naujieji antikoagulantai, kurie taip pat gali būti skiriami pacientams prieš ir po elektrinės kardioversijos. Rivaroksabano saugumą ir efektyvumą pagrindžia didžiulė metaanalizė [14]. Tiriamieji, vartoję rivaroksabaną, lyginant su tiriamaisiais, vartojusiais varfariną, patyrė mažiau insulto ir tromboembolijos epizodų po kardioversijos, o kraujavimo dažnis išliko vienodas abiejose grupėse. Apiksabano pranašumą, lyginant su varfarinu, buvo siekiama įrodyti ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*) studijos metu [15]. Įvertinus tiriamųjų grupę, kuriems buvo atlikta kardioversija, nustatyta, kad insulto ir tromboembolijos dažnis po kardioversijos tiriamiesiems vartojantiems varfariną ir vartojantiems apiksabaną, nesiskyrė.

Išvados

1. Dabigatrano vartojimas prieš elektrinę kardioversiją yra patikimas ir saugus metodas.
2. Transezofaginė echokardiografija nėra indikuotina pacientams, prieš kardioversiją vartojantiems dabigatraną.
3. Remiantis literatūros duomenimis, kiti naujieji antikoagulantai (rivaroksabanas ir apiksabanas) taip pat yra saugūs ir efektyvūs ir gali būti skiriami pacientams su PV renkantis elektrinės kardioversijos taktiką.

Literatūra

1. Gage BF, Waterman AD, Shannon W. et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864–70.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.22.2864>
2. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27(1):74-90.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2010.11.007>
3. Camm AJ, Lip GY, 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. *Europace* 2012;14:1385–1413.
<http://dx.doi.org/10.1093/europace/eus305>
4. Airaksinen J, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F. et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation. The FinCV (Finnish CardioVersion) Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(13):1187-1192.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.089>
5. Johnson JA, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, Stein CM. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 genotypes and warfarin dosing. *Clin. Pharmacol. Ther* 2011; 90:625–629.
<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.185>
6. Shafeeq H, Tran TH. New oral anticoagulants for atrial fibrillation. *Are They Worth the Risk?* *PT*. 2014; 39(1): 54–64.
7. Lown B, Amarasingham R, Neuman J. New method for terminating cardiac arrhythmias. *JAMA* 1962;182:548–55.
8. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208–216.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(69\)90068-X](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(69)90068-X)
9. Klein AL, Murray RD, Grimm RA. Role of transesophageal echocardiography-guided cardioversion of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(3):691-704.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)01178-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)01178-5)
10. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, Oldgren J, Themeles E, Wallentin L, Yusuf S. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *Am Heart J* 2009;157:805-810.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.005>
11. Johansson AK, Juhlin T, Engdahl J, Lind S, Hagwall K, Rorsman C. et al. Is one month treatment with dabigatran before cardioversion of atrial fibrillation sufficient to prevent thromboembolism? *Europace* 2015;17(10):1514-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv123>
12. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, Patel MR, Halperin JL, Singer DE. et al. Outcomes after cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(19):1998-2006.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.025>
13. 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(8):1362-3.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.12.044>
14. Nairouz R, Sardar P, Pino M, Aronow WS, Sewani A, Mukherjee D. et al. Meta-analysis of risk of stroke and thrombo-embolism with rivaroxaban versus vitamin K antagonists in ablation and cardioversion of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2015; 187:345-53.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.323>

15. Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Tinga B. 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(11):1082-7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.062>

NEW ORAL ANTICOAGULANT – DABIGATRAN – SAFETY AND EFFICIENCY IN PATIENTS RECEIVING ELECTRICAL CARADIOVERSION

P. Šerpytis, R. Palšauskaitė, G. Navickas, T. Tamošiūnas, R. Šerpytis, V. Skromovas, D. Kačiūrinis, E. Butkutė

Key words: atrial fibrillation, electrical cardioversion, anticoagulants, warfarin, dabigatran

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia. One of the AF medical treatment option is electrical cardioversion. This procedure may cause ischaemic thromboembolic complications, therefore patients have to use anticoagulants. The main aim of our study was to establish the safety of new anticoagulant dabigatran in electrical cardioversion.

Methods and results: we analyzed 424 patients with atrial fibrillation who received electrical cardioversion. Patients were divided into two groups: I group (n=204) – patients who received warfarin and had INR range 2-3 for 3 weeks; II group (n=210) – patients who received dabigatran 150 mg twice a day for 21 days before cardioversion. I group patients average age was 58±11 years, 78% of them had hypertension and 18% diabetes. II group patients average age was 60±12 years, 80% had hypertension and 21% diabetes. Precardioversion transesophageal echocardiography was performed in dabigatran group patients. No intracardiac thrombus were observed. In warfarin group sinus rhythm was converted in 189 patients (92,6%), whereas in dabigatran group 205 patients (97,6%) accordingly. There were no thromboembolic or bleeding complications observed in both groups.

Conclusions: dabigatran is a safe medication before cardioversion and the transesophageal echocardiography is not indicated.

Correspondence to: ebutkute@gmail.com

Gauta 2016-08-26