

Tab. 1. Přehled zmíněných výsledků studie COMPASS

	ASA + rivaroxaban (Větev A)	Rivaroxaban (Větev B)	ASA (Větev C)	Statistická významnost (hodnota p)	
				Větev A vs. C	Větev B vs. C
Počet účastníků	9152	9117	9126	–	
Primární endpoint	379 (4,1 %)	448 (4,9 %)	496 (5,4 %)	< 0,001	0,12
Závažné krvácení	288 (3,1 %)	255 (2,8 %)	170 (1,9 %)	< 0,001	< 0,001
Fatální krvácení	15 (0,2 %)	14 (0,2 %)	10 (0,1 %)	0,32	0,41
Nefatální intrakraniální krvácení	21 (0,2 %)	32 (0,4 %)	19 (0,2 %)	0,77	0,07
Nefatální krvácení do kritického orgánu	42 (0,5 %)	45 (0,5 %)	29 (0,3 %)	0,14	0,06

Primární endpoint (= smrt z kardiovaskulární příčiny, cévní mozková příhoda, infarkt myokardu)

Za nefatální intrakraniální krvácení a nefatální krvácení do kritického orgánu jsou považována symptomatická krvácení

Statisticky významné – $p \leq 0,05$

myokardu) u účastníků užívajících rivaroxaban s nebo bez konkomitantní terapie ASA vůči účastníkům pouze s antiagregační terapií formou ASA. Sledovány byly i komplikace antitrombotické terapie v jednotlivých studijních větvích, zejména závažné krvácení včetně fatálního krvácení, symptomatické krvácení do kritického orgánu, krvácení v oblasti předchozí chirurgického zákroku vyžadující reoperaci a jakékoliv krvácení, které vedlo k hospitalizaci či potřebě akutní návštěvy lékařského zařízení (4).

Výsledky

Ve skupině užívající rivaroxaban i ASA byl signifikantně nižší výskyt primárního endpointu, tedy smrti z kardiovaskulární příčiny, mozkového infarktu či infarktu myokardu vůči skupině užívající pouze ASA poměrem 379 (4,1 %) případů ku 496 (5,4 %; $p < 0,001$). Skupina užívající pouze rivaroxaban oproti skupině s ASA nezaznamenala signifikantní změnu mezi počtem výskytů primárního endpointu 448 (4,9 %) ku 496 (5,4 %; $p = 0,12$). Z hlediska závažného krvácení byl pozorován signifikantně vyšší výskyt ($p < 0,001$) ve skupině rivaroxaban + ASA (288 případů) i ve skupině pouze s terapií rivaroxabanem (255 případů) vůči skupině užívající pouze ASA (170 případů). Nejednalo se však o fatální krvácení, intrakraniální krvácení či krvácení do kritického orgánu. V těchto případech mezi jednotlivými skupinami nebyl signifikantní rozdíl (4).

Dále byli hodnoceni také pacienti se stabilními formami chronické ICHS. Kritériem pro zařazení do této subanalýzy byl anamnestický údaj infarktu myokardu v posledních 20 letech (avšak starší než 1 rok), prokázané onemocnění více koronárních tepen, anamnestický údaj stabilní či nestabilní anginy pectoris, předchozí perkutánní koronární intervence či záznam o chirurgickém nařítí koronárního bypassu. I v této subanalýze bylo poukázáno na signifikantně významné snížení výskytu primárního endpointu při užívání kombinace rivaroxaban + ASA vůči ASA samotné 347 (4 %) ku 460 (6 %) případům (5).

LITERATURA

- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016; 23(6): 636–648. doi: 10.1177/2047487315569401
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020; 41(3): 407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 9–19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118

Diskuze

Studie COMPASS prokázala účinnost užití rivaroxabanu spolu s ASA v rámci sekundární prevence u pacientů s ischemickou chorobou srdeční či onemocněním periferních tepen (4–6).

Přívětivým faktem pro pacienty může být, že právě rivaroxabanu 2,5 mg byla s přispěním výsledků subanalýzy studie COMPASS uznána úhrada ze zdravotního pojištění od 01. 11. 2019 v souběžné terapii s ASA u pacientů s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením koronárních tepen a zároveň onemocněním periferních tepen a u pacientů s anamnézou infarktu myokardu či mnohočetným postižením koronárních tepen a zároveň renální insuficiencí (eGFR méně než 60 ml/min) či s přítomností diabetes mellitus – viz Úhradové podmínky na internetových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

Evropská kardiologická společnost (European Society of Cardiology – ESC) v roce 2019 vydala doporučené postupy pro management chronických koronárních syndromů. Přidání druhého antitrombotického léku k ASA pro dlouhodobou sekundární prevenci by mělo být zváženo u pacientů s vysokým rizikem ischemických příhod a bez vysokého rizika krvácení se třídou doporučení IIa a úrovní důkazů A. Právě přidání 2,5 mg rivaroxabanu 2x denně je indikováno u pacientů po více než jednom roku po infarktu myokardu nebo u pacientů s ICHS s postižením více cév (2).

Výsledky ohledně zvýšených případů závažného krvácení by měly být brány s mírnou rezervou. Narozdíl od kritérií Mezinárodní společnosti pro trombózu a hemostázu (International Society on Thrombosis and Haemostasis – ISTH) autoři studie považovali jakékoliv krvácení vyžadující návštěvu či hospitalizaci v lékařském zařízení za závažné krvácení. Z hlediska ISTH kritérií se za závažné krvácení považuje fatální krvácení, symptomatické krvácení do kritické oblasti či orgánu, krvácení vyžadující podání dvou a více krevních transfuzí a krvácení s poklesem hemoglobinu o 2 a více gramů na decilitr (7). Některé zachycené případy krvácení by tato přísnější kritéria tedy nesplnily.

- Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018; 391(10117): 205–218. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3
- Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2018; 391(10117): 219–229. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1
- Schulman S, Kearon C. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients: Definitions of major bleeding in clinical studies. *J Thromb Haemost.* 2005; 3(4): 692–694. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x