

# Rivaroxaban ve studii COMPASS

**Filip Šustr, Miroslav Souček**

II. interní klinika, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, Brno

Kardiovaskulární onemocnění jsou stále přední příčinou úmrtnosti v evropských zemích. Důležitým aspektem v boji s touto neblahou statistikou je důsledná sekundární prevence kardiovaskulárních onemocnění. Antitrombotickou terapii již považujeme za jeden ze základních kamenů a této problematice se věnuje celá řada studií. Studie COMPASS cílila na využití rivaroxabanu u pacientů v sekundární prevenci kardiovaskulárního onemocnění. Výsledky studie hovoří velice příznivě pro užití rivaroxabanu spolu se standardně užívanou kyselinou acetylsalicylovou ve snaze o zabránění progresu či recidivy kardiovaskulárních onemocnění.

**Klíčová slova:** COMPASS, rivaroxaban, ASA, ischemická choroba srdeční.

## Rivaroxaban in COMPASS trial

Cardiovascular diseases (CVD) are still at the first place in the case of mortality in European countries. Consistent secondary prevention for CVD is very important aspect in the fight with this negative statistics. We consider antithrombotic treatment as a gold standard in secondary prevention for CVD. There are a lot of latest trials about this problematics. COMPASS trial targets the effectiveness of rivaroxaban in patients with CVD as a secondary prevention. The results of this trial are very positive about using rivaroxaban and acetylsalicylic acid together in effort to avoid progression or relapse of CVD.

**Key words:** COMPASS, rivaroxaban, ASA, coronary artery disease.

## Úvod

Kardiovaskulární onemocnění, zejména ischemická choroba srdeční (IHS), jejich léčba, primární i sekundární prevence, jsou na poli medicínského výzkumu stále diskutovaným tématem. Již ze studie EUROASPIRE I–V je známo, že velmi důležitou součástí sekundární prevence onemocnění koronárních tepen je změna životního stylu, zejména zanechání kouření, zdravá strava a dostatek fyzické aktivity, což však dle této studie významná část pacientů nesplňuje (1). Neméně důležitá je také farmakoterapie. Přehledný seznam doporučených léčiv lze nalézt v Doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a management IHS. Jedná se především o terapii antitrombotiky (antiagregancia, antikoagulancia), beta-blokátory, hypolipidemiky a blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron (2).

Antitrombotickou terapií se již zabývalo několik studií, z nichž za zmínku stojí studie ATLAS ACS 2-TIMI 51, která prokázala snížení celkové mortality i mortality z kardiovaskulární příčiny podáváním rivaroxabanu u pacientů s akutním koronárním syndromem (AKS). Zaznamenalo se však také signifikantní zvýšení krvácivých komplikací (3). Nutno zmínit, že ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 byl rivaroxaban podáván jako třetí antitrombotikum k již zavedené duální antiagregaci acetylsalicylovou

kyselinou (ASA) a ireverzibilním inhibitorem receptoru P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel či ticlopidine). Studie COMPASS však porovnávala benefit léčby pouze samotným rivaroxabanem či společně s ASA (4).

## Metody a cíle studie

Studie COMPASS se zaměřila na efektivitu podávání rivaroxabanu v sekundární prevenci u pacientů se stabilním kardiovaskulárním onemocněním, tedy IHS či onemocněním periferních tepen nebo s oběma uvedenými onemocněními. Do této dvojité zaslepené multicentrické studie bylo zařazeno celkem 27 395 účastníků ze 33 zemí. Průměrný věk participantů studie byl 68,2 let a převažovali muži, kterých bylo 78 %. V anamnéze účastníků se ischemická choroba srdeční vyskytovala v 90,6 % a onemocnění periferních tepen v 27,3 %. Pacienti byli randomizováni do 3 studijních větví. První užívala 2,5 mg rivaroxabanu 2x denně a 100 mg ASA 1x denně. Druhá užívala 5 mg rivaroxabanu 2x denně a tablety placebo odpovídající užívání ASA 1x denně. Třetí studijní větev užívala 100 mg ASA 1x denně a placebo odpovídající užívání rivaroxabanu 2x denně (4).

Primárním cílem této studie bylo porovnat vznik kardiovaskulárních komplikací (smrt z kardiovaskulární příčiny, mozkový infarkt, infarkt

**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 antihemostatic 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