

# W jaki sposób wyniki badania COMPASS mogą się przysłużyć polskim pacjentom z chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych?

Paul C. Kruger<sup>1,2</sup>, Tomasz J. Guzik<sup>3</sup>, John W. Eikelboom<sup>2,4</sup>

1 Klinika Hematologii, Fiona Stanley Hospital, Perth, Australia

2 Instytut Badawczy Zdrowia Publicznego, Uniwersytet McMaster i Hamilton Health Sciences, Hamilton, Kanada

3 Klinika Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

4 Instytut Badawczy Zakrzepicy i Miażdżycy, Hamilton, Ontario, Kanada

## SŁOWA KLUCZOWE

badanie COMPASS, choroba tętnic obwodowych, choroba wieńcowa, poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, rywaroksaban

## STRESZCZENIE

Kwas acetylosalicylowy (ASA) zmniejsza ryzyko nawrotów zdarzeń zakrzepowych u chorych na chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych. Ryzyko takich zdarzeń jest jednak nadal wysokie. Długoterminowa podwójna terapia przeciwplatekowa lub połączenie ASA i warfaryny dodatkowo zmniejszają ryzyko nawrotowych zdarzeń zakrzepowych, jakkolwiek kosztem częstszego występowania krwawień. Żadna z tych kombinacji nie zmniejsza jednak śmiertelności. W badaniu z randomizacją i grupą kontrolną COMPASS (Cardiovascular Outcomes in People Using Anticoagulation Strategies), którym objęto 27 395 chorych z 602 ośrodków w 33 krajach (w tym 518 chorych z 9 ośrodków w Polsce), oceniano, czy u osób z przewlekłą stabilną tętnicą wieńcową i/lub chorobą tętnic obwodowych leczenie przeciwzakrzepowe małymi dawkami rywaroksabanu (inhibitora czynnika krzepnięcia Xa), lub rywaroksabanu w połączeniu z ASA, zmniejsza ryzyko zakrzepowe w porównaniu ze stosowaniem samego ASA. W grupie otrzymującej leczenie skojarzone rywaroksabanem w dawce 2,5 mg 2 × dz. i ASA w dawce 100 mg 1 × dz, w porównaniu z monoterapią ASA zmniejszyło się ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego o 24% (hazard względny [HR] 0,76; 95% przedział ufności [CI] 0,66–0,86; p <0,001). O 18% zmniejszyła się także śmiertelność, ale stało się to kosztem 70% zwiększenia ryzyka dużych krwawień, chociaż bez istotnego zwiększenia ryzyka krwawień zakończonych zgonem lub krwawień wewnątrzczaszkowych. U osób z chorobą wieńcową i z chorobą tętnic obwodowych uzyskano podobne wyniki, największe korzyści wyrażone w wartościach bezwzględnych odnotowano natomiast u osób obciążonych największym ryzykiem, w tym u chorych na chorobę wielonaczyniową, łagodną lub umiarkowaną niewydolność serca, przewlekłą chorobę nerek lub cukrzycę. Niniejsze dane dowodzą, że połączenie małej dawki rywaroksabanu z ASA jest bardzo skuteczne i przyczynia się do zmniejszenia chorobowości i śmiertelności u chorych na miażdżycową chorobę naczyń.

## SKRÓTY I AKRONIMY

**ABI** (*ankle-brachial index*) – wskaźnik kostkowo-ramienny

**ACEI** (*angiotensin converting enzyme inhibitors*) – inhibitory konwertazy angiotensyny

**ALI** (*acute limb ischemia*) – ostre niedokrwienie kończyny

**ASA** (*acidum acetylsalicylicum*) – kwas acetylosalicylowy

**ATLAS ACS-2 TIMI 51** – Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51

**CABG** (*coronary artery bypass graft*) – pomostowanie aortalno-wieńcowe

**CAD** (*coronary artery disease*) – stabilna choroba wieńcowa

**CI** (*confidence interval*) – przedział ufności

**COMPASS** – Cardiovascular Outcomes in People Using Anticoagulation Strategies

**eGFR** (*estimated glomerular filtration rate*) – oszacowana wielkość przesączania kłębuszkowego

## Adres do korespondencji:

Paul Kruger, MBBS, FRACP, FRCPA,  
Department of Haematology,  
Fiona Stanley Hospital, 11 Robin  
Warren Drive, Murdoch, Perth,  
Western Australia, 6150,  
tel.: +61 8 6152 2222, e-mail:  
paul.kruger@health.wa.gov.au  
© Autorzy, 2019

**HR** (*hazard ratio*) – hazard względny

**ISTH** (International Society on Thrombosis and Haemostasis) – Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy

**MACE** (*major adverse cardiovascular event*) – poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe

**MALE** (*major adverse limb event*) – poważne zdarzenie niepożądane dotyczące kończyn

**MI** (*myocardial infarction*) – zawał serca

**OR** (*odds ratio*) – iloraz szans

**PAD** (*peripheral artery disease*) – choroba tętnic obwodowych

**TIMI** – Thrombolysis in Myocardial Infarction Major Bleeding

## Wstęp

Choroby sercowo-naczyniowe dotykają ponad 300 milionów ludzi i są główną przyczyną zgonów na całym świecie.<sup>1</sup> W 2015 roku oczekiwana długość życia w chwili urodzenia wynosiła w Polsce 77,5 lat, czyli była o ponad 3 lata mniejsza od średniej w Unii Europejskiej. Wyższe wskaźniki śmiertelności w Polsce wydają się wiązać przede wszystkim ze śmiertelnością sercowo-naczyniową, która pomimo zmniejszenia w okresie ostatnich 10 lat, nadal pozostaje wysoka.<sup>2,3</sup> Kwas acetylosalicylowy (ASA) stosuje się powszechnie w długoterminowej prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych, ponieważ zmniejsza ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) o 19%, a śmiertelność o 10%.<sup>4</sup> Kilka schematów leczenia przeciwzakrzepowego badanych jako odpowiedniki ASA dodatkowo zmniejszało liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych niezakończonych zgonem, ale jak dotąd żaden nie zmniejszył istotnie śmiertelności.<sup>5,6</sup> Ponadto u chorych po zawałe mięśnia sercowego (MI) rezydualne ryzyko powikłań zakrzepowych w łożysku tętniczym jest wciąż wysokie pomimo stosowania podwójnej terapii przeciwplateletowej.<sup>5</sup> Rywaroksaban jest doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika krzepnięcia Xa. W badaniu ATLAS ACS-2 TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) mała dawka rywaroksabanu (2,5 mg 2 × dz.) podawana łącznie z pojedynczym lub podwójnym leczeniem przeciwplateletowym zmniejszała, w porównaniu z placebo, ryzyko MACE i śmiertelność przy akceptowalnym profilu powikłań krwotocznych.<sup>7</sup> Maksymalna długość leczenia w badaniu ATLAS ACS-2 TIMI 51 wynosiła 13,1 miesiąca, a maksymalny czas obserwacji 31 miesięcy.

Odnosząc się do wyników badania ATLAS ACS-2 TIMI 51, badanie COMPASS sprawdzało hipotezę, że długoterminowe leczenie rywaroksabanem (podawanym pojedynczo lub w połączeniu z ASA) jest lepsze od monoterapii ASA w zapobieganiu MACE i poważnym zdarzeniom niepożądanym dotyczącym kończyn (MALE) oraz zmniejszaniu ryzyka śmierci u chorych na przewlekłą stabilną chorobę wieńcową (CAD) lub chorobę tętnic obwodowych (PAD). Drugi, ułamkowy plan czynnika badania COMPASS zakładał sprawdzenie, czy inhibitor pompy pro-

tonowej (pantoprazol) w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych na stabilną CAD lub PAD, którzy nie otrzymywali wcześniej takiego leczenia.<sup>8</sup> Główne wyniki badania COMPASS udowodniły, że połączenie rywaroksabanu i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zmniejszało zarówno ryzyko MACE, jak i śmiertelność, podczas gdy rywaroksaban stosowany pojedynczo nie wykazywał przewagi nad monoterapią ASA. Pantoprazol, w porównaniu z placebo, nie zmniejszał częstości powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Powikłania te ujęto w złożony punkt końcowy obejmujący: krwawienie jawne, krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego ze zmiany w obrębie żołądka i dwunastnicy lub nieznanego pochodzenia, krwawienie utajone, objawową chorobę wrzodową żołądka lub dwunastnicy lub ≥5 nadżerek, niedrożność lub perforację górnego odcinka przewodu pokarmowego.<sup>9</sup>

W niniejszej publikacji rozważamy potencjalny wpływ połączenia rywaroksabanu i ASA na obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi w Polsce. Szczegółowymi celami tej publikacji są:

- omówienie obciążenia chorobami sercowo-naczyniowymi w Polsce
- podsumowanie nowych, pochodzących z badania COMPASS, danych naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia skojarzonego rywaroksabanem i ASA w długoterminowym zapobieganiu MACE u chorych na przewlekłą CAD lub PAD
- udzielenie zgodnych z tymi wynikami praktycznych wskazówek dotyczących postępowania u chorych na CAD lub PAD w Polsce.

## Obciążenie chorobami sercowo-naczyniowymi w Polsce

Szacuje się, że w 2016 roku choroby sercowo-naczyniowe były w Polsce przyczyną 384 500 lat życia z niepełnosprawnością oraz 182 000 zgonów.<sup>10,11</sup> Wprowadzenie w Polsce Narodowego Programu Zdrowia w latach 90. XX wieku wraz ze zwiększeniem liczby oddziałów kardiologicznych i liczby wykonywanych zabiegów angioplastyki wieńcowej, przyczyniły się do zmniejszenia śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych. W 1990 roku były one przyczyną 52%, w 2000 roku – 46%, a w 2010 roku – 44% wszystkich zgonów.<sup>12</sup> Jednocześnie średnia długość życia w Polsce wzrosła z 75,2 lat dla kobiet

**TABELA 1. Wskaźniki śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych w krajach europejskich**

Kraj	Śmiertelność			Szacowane DALY	
	Ostatni rok	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Albania	2004	724,5	950,7	98	102
Armenia	2012	743,9	946,5	NR	NR
Austria	2014	348,0	457,1	58	63
Azerbejdżan	2007	944,7	1078,1	65	85
Białoruś	2011	726,9	1448,0	136	194
Belgia	2012	252,9	357,1	46	56
Bośnia i Hercegowina	2011	805,2	918,6	92	109
Bułgaria	2012	959,6	1299,5	149	187
Chorwacja	2013	581,2	761,4	87	102
Cypr	2012	343,9	428,8	31	42
Czarnogóra	2009	829,4	922,3	110	114
Czechy	2013	538,2	747,6	76	94
Dania	2012	229,9	337,6	37	49
Estonia	2012	572,4	920,3	95	126
Finlandia	2013	295,6	480,7	51	76
Francja	2011	174,1	275,2	36	44
Macedonia	2010	1012,5	1228,8	NR	NR
Grecja	2012	391,3	485,0	69	85
Gruzja	2014	608,7	891,6	130	159
Hiszpania	2013	221,5	292,4	39	48
Holandia	2013	233,5	332,0	38	46
Irlandia	2012	290,2	420,5	29	40
Islandia	2009	297,5	441,6	28	35
Izrael	2013	194,9	255,0	23	28
Kazachstan	2012	437,5	779,9	103	146
Kirgistan	2013	1087,4	1443,9	64	89
Łotwa	2012	718,6	1156,8	134	177
Litwa	2012	706,4	1096,9	105	137
Luksemburg	2013	254,9	332,7	36	41
Malta	2014	317,0	407,7	44	58
Mołdawia	2013	1071,6	1380,2	131	155
Niemcy	2013	362,1	477,2	62	72
Norwegia	2013	235,1	334,7	38	46
Polska	2013	505,6	756,0	74	106
Portugalia	2013	259,7	347,0	43	52
Rosja	2011	914,0	1423,1	150	217
Rumunia	2012	903,9	1143,9	111	139
San Marino	2005	322,0	516,6	NR	NR
Serbia	2013	836,4	990,9	111	125
Słowacja	2010	758,5	1048,1	81	107

i 66,2 lat dla mężczyzn w 1990 roku, do 81,8 lat dla kobiet i 74,0 lat dla mężczyzn w roku 2017.<sup>13</sup> Mimo tego postępu choroby sercowo-naczyniowe pozostają w Polsce główną przyczyną zarówno chorobowości, jak i śmiertelności, a ponadto są głównym czynnikiem utraty lat życia w zdrowiu.<sup>14,15</sup> W 2017 roku oczekiwana długość życia Polek była o 4,7 lat niższa niż w państwie o najwyższej oczekiwanej długości życia w Europie (25. pozycja w Europie), a mężczyźni o 7,8 lat niższa (28. pozycja).<sup>13</sup> Na zmniejszoną oczekiwaną długość życia w Polsce może wpływać wiele mechanizmów, łącznie z dużą częstością występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i niewystarczającym naciskiem na wczesne wykrywanie miażdżycy naczyń, w tym PAD. A zatem polscy pacjenci z chorobami sercowo-naczyniowymi mogliby skorzystać z nowej strategii zmniejszania ryzyka MACE, MALE i śmiertelności. Obciążenie populacyjne chorobami sercowo-naczyniowymi w Polsce na tle danych z innych państw europejskich przedstawiono w TABELI 1.

#### Schemat badania COMPASS

Badanie COMPASS było prospektywną, wieloosrodkową, podwójnie zaślepioną i podwójnie pozorowaną próbą, w której zaplanowano wykazanie przewagi jednej z badanych strategii. Próba obejmowała chorych z przewlekłą, stabilną miażdżycową chorobą naczyń w wywiadzie.<sup>16</sup> Do udziału w badaniu kwalifikowały się osoby z CAD i/lub PAD. Definicje CAD i PAD, a także szczegółowe kryteria włączenia i wyłączenia przedstawiono w TABELI 2. Osoby zakwalifikowane do udziału w badaniu losowo przydzielono do grup leczonych: kombinacją rywaroksabanu 2,5 mg 2 × dz. i ASA 100 mg 1 × dz., rywaroksabanu 5 mg 2 × dz. (wraz z placebo odpowiadającym ASA) lub ASA 100 mg 1 × dz. (wraz z placebo odpowiadającym rywaroksabanowi). Dawki rywaroksabanu – 2,5 mg i 5 mg 2 × dz. – ustalono na podstawie wyników badania ATLAS ACS 2-TIMI 51, w którym rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 × dz. podawany łącznie ze standardowym leczeniem przeciwplatekowym zmniejszył, w porównaniu z placebo, częstość występowania MACE (9,1% vs 10,7%; HR 0,84; 95% CI 0,72–0,97); zwiększył liczbę dużych krwawień według TIMI (1,8% vs 0,6%; HR 3,46; 95% CI 2,08–5,77) i zmniejszył śmiertelność (2,9% vs 4,5%; HR 0,68; 95% CI 0,53–0,87) u chorych, którzy przeżyli niedawno ostry zespół wieńcowy. Rywaroksaban w dawce 5 mg 2 × dz. również zmniejszył ryzyko MACE i zwiększył częstość krwawień, nie zmniejszył natomiast istotnie śmiertelności.<sup>7</sup>

Pierwszorzędownym złożonym punktem końcowym badania COMPASS było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub MI. Złożonymi punktami drugorzędowymi były natomiast: 1) udar niedokrwienny,

**TABELA 1. Wskaźniki śmiertelności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych w krajach europejskich, cd.**

Kraj	Śmiertelność			Szacowane DALY	
	Ostatni rok	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni
Słowenia	2010	390,6	532,9	53	58
Szwajcaria	2013	242,0	339,2	37	44
Szwecja	2013	292,3	414,8	50	60
Tadżykistan	2004	920,0	1332,5	57	52
Turcja	2013	458,2	582,7	53	72
Turkmenistan	1998	1300,0	1748,3	104	150
Ukraina	2012	1065,8	1544,9	177	214
Uzbekistan	2005	1225,1	1492,4	74	89
Węgry	2013	646,3	921,3	102	128
Wielka Brytania	2013	227,9	334,3	39	53
Włochy	2012	290,0	393,8	51	57

Śmiertelność została wyrażona jako współczynnik śmiertelności standaryzowany wg wieku, szacowane DALY na 1000 osób według danych populacyjnych z 2012 roku.

Skróty: DALY – lata życia skorygowane niesprawnością; NR – nie zgłoszono

**TABELA 2. Definicje kryteriów kwalifikacyjnych badania COMPASS<sup>®</sup>**

<b>CAD definiowana jako</b>
zawał serca w ciągu 20 ostatnich lat lub
Objawowa wielonaczyniowa choroba wieńcowa <sup>a</sup> lub stabilna bądź niestabilna dławica piersiowa w wywiadzie, lub
wielonaczyniowa przeszłorna interwencja wieńcowa, lub
wielonaczyniowy zabieg pomostowania aortalno-wieńcowego
<b>PAD definiowana jako</b>
uprzedni zabieg pomostowania aortalno-udowego, zabieg pomostowania w obrębie kończyn, lub rewaskularyzacja za pomocą przeszłornej angioplastyki balonowej tętnicy biodrowej bądź tętnic poniżej więzadła pachwinowego, lub
uprzednia amputacja kończyny lub stopy z powodu choroby naczyń tętnicznych, lub
chromanie przestankowe w wywiadzie oraz $\geq 1$ z poniższych:
• wskaźnik kostkowo-ramienny $< 0,90$ lub
• istotne zwężenie tętnicy obwodowej ( $\geq 50\%$ ) udokumentowane za pomocą angiografii bądź ultrasonografii metodą doplera, lub
• uprzednia rewaskularyzacja w obrębie tętnicy szyjnej lub bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej $\geq 50\%$ zdiagnozowane za pomocą ultrasonografii metodą doplera bądź angiografii
<b>kryteria włączenia</b>
możliwość wyrażenia woli i świadomej, pisemnej zgody
spełnione kryteria CAD i PAD
chorzy na CAD muszą również spełniać $\geq 1$ z następujących kryteriów:
• wiek $\geq 65$ lat, lub
• wiek $< 65$ lat oraz udokumentowana miażdżycza lub rewaskularyzacja obejmująca $\geq 2$ łożyska naczyniowe <sup>b</sup> lub $\geq 2$ dodatkowe czynniki ryzyka
• czynny nałóg nikotynowy (w ciągu roku od randomizacji)
• cukrzyca

MI, ostre niedokrwienie kończyny (ALI) lub zgon z powodu choroby wieńcowej; 2) udar niedokrwienno, MI, ALI lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; 3) zgon z jakiegokolwiek przyczyny. MALE zdefiniowano albo jako ALI (zagrożące kończynie niedokrwienie potwierdzone przez badanie hemodynamiczne lub obrazowe i prowadzące do ostrej interwencji naczyniowej, operacji/rekonstrukcji tętnic obwodowych lub zabiegu obwodowej angioplastyki/stentowania, lub amputacji) albo jako przewlekłe niedokrwienie kończyny (ciągły niedokrwienno ból kończyny, stopy lub palca, który prowadzi do hospitalizacji lub interwencji, ale nie spełnia definicji ALI, lub objawy wyjściowo w klasie III lub IV według Fontaine'a z interwencją obwodową podczas badania).

Główny punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa opierał się na zmodyfikowanej definicji dużego krwawienia według Międzynarodowego Towarzystwa Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH) i obejmował: krwawienie zakończone zgonem, objawowe krwawienie do narządu krytycznego, krwawienie do miejsca operowanego wymagające reoperacji oraz krwawienie prowadzące do hospitalizacji.<sup>16,17</sup> Punkt końcowy określający korzyść kliniczną netto uwzględniał pierwszorzędowy punkt końcowy, krwawienie zakończone zgonem lub objawowe krwawienie do narządu krytycznego.

Badanie objęło łącznie 27 395 chorych z 602 ośrodków w 33 krajach (w tym 518 chorych z 9 ośrodków w Polsce), których przydzielono losowo do jednego z trzech ramion badania w stosunku 1:1:1. Przed randomizacją osoby potencjalnie kwalifikujące się do udziału w badaniu musiały pomyślnie przejść 30-dniowy okres wstępny, podczas którego przez  $\geq 80\%$  należącego czasu przyjmowali placebo odpowiadające ASA i rywaroksabanowi.

Wyjściowo mediana wieku uczestników wynosiła 68,2 lat, 22% stanowiły kobiety, 75% miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze, a 38% cukrzycę, 3,8% przebyło udar, a 62% MI. Duża część uczestników badania przyjmowała inne leki rekomendowane w prewencji wtórnej: 90% – leki hipolipemizujące, 71% – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokery receptora angiotensynowego, 70% –  $\beta$ -blokery, a 29% – diuretyki. Chorzy włączeni do badania COMPASS stanowili populację porównywalną z populacjami włączonymi do wcześniejszych badań nad alternatywami dla ASA w długoterminowej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

### Wyniki badania COMPASS

Połączenie rywaroksabanu i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zmniejszyło częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego o 24% (z 5,4% do 4,1%; HR 0,76; 95% CI 0,66–0,86;  $p < 0,001$ ) i śmiertelność o 18% (z 4,1% do 3,4%; HR 0,82; 95% CI 0,71–0,96;  $p = 0,01$ ).

**TABELA 2. Definicje kryteriów kwalifikacyjnych badania COMPASS<sup>®</sup>, cd.**

kryteria wyłączenia
nieprawidłowa funkcja nerek z szacowanym wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego <60 ml/min
niewydolność serca
udar niedokrwienny mózgu (nie lakunarny) ≥1 miesiąca temu
wysokie ryzyko krwawienia
udar w ciągu ostatniego 1 mies. lub jakiegokolwiek udar krwotoczny lub udar lakunarny w wywiadzie
ciężka niewydolność serca z frakcją wyrzutową określoną na <30% lub objawami odpowiadającymi klasie III albo IV wg NYHA
szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego <15 ml/min
konieczność podwójnego leczenia przeciwplatekowego, leczenia przeciwplatekowego innego niż z użyciem ASA lub doustnego leczenia przeciwkrzepialnego
rozpoznana choroba inna niż sercowo-naczyniowa, która się wiąże ze złym rokowaniem (np. rak z przerzutami) lub zwiększa ryzyko niekorzystnych reakcji na badaną interwencję
nadwrażliwość na rywaroksaban, ASA, pantoprazol bądź substancje pomocnicze lub przeciwwskazania do ich stosowania, o ile są istotne
systemowe leczenie silnymi inhibitorami, zarówno P450 CYP3A4, jak i p-glikoproteiny (np. azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi stosowanymi ogólnie, takimi jak ketokonazol oraz inhibitorami proteazy HIV, takimi jak rytonawir), bądź silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyną, ryfabutyłą, fenobarbitem, fenytoiną oraz karbamazepiną)
każda rozpoznana choroba wątroby związana z koagulopatią
ciąża, karmienie piersią, wiek rozrodczy u kobiet w połączeniu z aktywnością płciową i niestosowaniem efektywnej metody kontroli urodzeń (np. sterylizacji chirurgicznej, antykoncepcji doustnej lub w zastrzyku, wkładek i spiral wewnątrzmacicznych, metod barierowych, plastrów antykoncepcyjnych, sterylizacja partnera)
uprzedni przydział do leczenia w ramach tego badania
jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu z użyciem leku w fazie badań
znane przeciwwskazania do jakiegokolwiek procedury związanej z badaniem
w przypadku przydzielenia do grupy leczonej pantoprazolem dodatkowym kryterium wyłączenia jest konieczność ciągłego leczenia inhibitorem pompy protonowej

**a** Odnosi się do zwężenia ≥50% w ≥2 tętnicach wieńcowych, potwierdzonego za pomocą inwazyjnej koronarografii lub obrazowania nieinwazyjnego bądź badań obciążeniowych (np. testu wysiłkowego lub farmakologicznego), które sugerują istotne niedokrwienie w ≥2 obszarach unaczynienia serca przez tętnice wieńcowe; lub w 1 obszarze unaczynienia serca przez tętnicę wieńcową, jeśli ≥1 inny obszar unaczynienia serca przez tętnicę wieńcową został poddany rewaskularyzacji.

**b** Ponieważ CAD obejmuje miażdżycę unaczynienia wieńcowego, wymagane jest tylko jedno dodatkowe łożysko naczyniowe, np. aorta, tętnice domózgowe, przewód pokarmowy, kończyny dolne, kończyny górne, nerki.

Skróty: ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – choroba niedokrwienna serca, NYHA (New York Heart Association) – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne, PAD – choroba tętnic obwodowych

Dane te przedstawiono w **TABELI 3**. Zmniejszono częstość wystąpienia każdej ze składowych złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego: śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 22% (z 2,2% do 1,7%; HR 0,78; 95% CI 0,64–0,96; p = 0,02), udaru mózgu o 42% (z 1,6% do 0,9%; HR 0,58; 95% CI 0,44–0,76; p <0,001) i MI o 14% (z 2,2% do 1,9%; HR 0,86; 95% CI 0,70–1,05; p = 0,14).

Leczenie skojarzone zmniejszyło również ryzyko względne MALE (HR 0,54; 95% CI

0,35–0,84; p = 0,0054). Korzyści osiągnięto kosztem zwiększenia częstości dużych krwawień (z 1,9% do 3,1%; HR 1,70; 95% CI 1,40–2,05; p <0,001), zwłaszcza krwawień z przewodu pokarmowego (z 0,7% do 1,5%; HR 2,15; 95% CI 1,60–2,89; p <0,001). Nie stwierdzono istotnego zwiększenia ryzyka krwawień zakończonych zgonem lub krwawień do narządów krytycznych, a leczenie skojarzone przyniosło istotną korzyść kliniczną netto (z 5,9% do 4,7%; HR 0,80; 95% CI 0,70–0,91; p <0,001).<sup>8,18,19</sup> Nie obserwowano jednak istotnej korzyści ze stosowania samego rywaroksabanu w porównaniu z ASA w monoterapii.

Wpływ kombinacji rywaroksabanu i ASA w porównaniu z ASA w monoterapii na pierwszorzędowy punkt końcowy był podobny w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku, płci, regionu geograficznego, masy ciała, czynności nerek i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w wywiadzie.

Korzyści ze stosowania rywaroksabanu i ASA odnotowano u chorych leczonych wcześniej lekami hipolipemizującymi, hipotensyjnymi i ACEI, a także u chorych obciążonych małym, średnim i dużym ryzykiem kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Korzyści płynące ze stosowania rywaroksabanu i ASA wydają się co najmniej porównywalne z korzyściami z innych sprawdzonych metod leczenia stosowanych w profilaktyce wtórnej, takich jak: obniżanie stężenia lipidów, obniżanie ciśnienia tętniczego i stosowanie ACEI, co przedstawiono w **TABELI 4**.

### **Wyniki w podgrupach z chorobą wieńcową lub chorobą tętnic obwodowych**

Większość chorych włączonych do badania COMPASS miało rozpoznaną CAD (24 824 uczestników [91%]), a 69% przebyło także MI. U chorych na CAD skojarzone leczenie rywaroksabanem i ASA zmniejszyło częstość wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego o 26%, udaru o 44%, a śmiertelności o 23%. Częstość dużych krwawień zwiększyła się o 66%, ale krwawienia zakończone zgonem, niezakończony zgonem objawowe krwawienia wewnątrzczaszkowe oraz krwawienia do narządów krytycznych nie były istotnie częstsze.<sup>19</sup> Korzyści z leczenia rywaroksabanem i ASA były ewidentne: u chorych po MI (niezależnie od tego, czy włączono ich do badania <2 lat, 2–5 lat lub >5 lat od MI), a także w grupie bez MI w wywiadzie.

Analiza *post hoc* sugerowała, że dodatkowe ryzyko krwawienia w grupie leczonej rywaroksabanem i ASA, w porównaniu z grupą otrzymującą wyłącznie ASA, zmniejszyło się z czasem, podczas gdy zmniejszenie ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego było trwałe.

PAD występowała u 7470 uczestników, a u 3402 (46%) spośród nich odnotowano chromanie przestankowe i wskaźnik kostkowo-

**TABELA 3. Wyniki badania COMPASS<sup>8,18,19</sup>**

Grupa badana	Rywaroksaban + ASA, n (%)	ASA, n (%)	Rywaroksaban + ASA vs ASA		
			HR (95% CI)	Wartość P	
<b>cała grupa<sup>a</sup></b>					
skuteczność, pierwszorzędowy punkt końcowy	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar lub MI	379 (4,1)	496 (5,4)	0,76 (0,66–0,86)	<0,001
	udar niedokrwieny, MI, ALI lub zgon z powodu CAD	329 (3,6)	450 (4,9)	0,72 (0,63–0,83)	<0,001
	udar niedokrwieny, MI, ALI lub zgon sercowo-naczyniowy	389 (4,3)	516 (5,7)	0,74 (0,65–0,85)	<0,001
	zgon z jakiegokolwiek przyczyny	313 (3,4)	378 (4,1)	0,82 (0,71–0,96)	0,01
bezpieczeństwo	duże krwawienie	288 (3,1)	170 (1,9)	1,70 (1,40–2,05)	<0,001
	krwawienie zakończone zgonem	15 (0,2)	10 (0,1)	1,49 (0,67–3,33)	0,32
	objawowe ICH niezakończone zgonem	21 (0,2)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77
	nieskutkujące zgonem, niebędące ICH, objawowe krwawienie do narządu krytycznego	42 (0,5)	29 (0,3)	1,43 (0,89–2,29)	0,14
	małe krwawienie	838 (9,2)	503 (5,5)	1,70 (1,52–1,90)	<0,001
NCB	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, MI, krwawienie zakończone zgonem, lub objawowe krwawienie do narządu krytycznego	431 (4,7)	534 (5,9)	0,80 (0,70–0,91)	<0,001
<b>grupa CAD<sup>b</sup></b>					
skuteczność	pierwszorzędowy punkt końcowy: MI, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	347 (4,2)	460 (5,6)	0,74 (0,65–0,86)	<0,0001
	MI, udar niedokrwieny, zgon z powodu CAD lub ALI	299 (3,6)	411 (5,0)	0,72 (0,62–0,83)	<0,0001
	MI, udar niedokrwieny, zgon sercowo-naczyniowy lub ALI	349 (4,2)	470 (5,7)	0,73 (0,64–0,84)	<0,0001
	zgon	262 (3,2)	339 (4,1)	0,77 (0,65–0,90)	0,0012
bezpieczeństwo	duże krwawienie	263 (3,2)	158 (1,9)	1,66 (1,37–2,03)	<0,0001
	krwawienie zakończone zgonem	14 (0,2)	9 (0,1)	1,55 (0,67–3,58)	0,30
	niezakończone zgonem objawowe ICH	19 (0,2)	19 (0,2)	0,99 (0,52–1,87)	0,98
	niezakończone zgonem, niebędące ICH, objawowe krwawienie do narządu krytycznego	36 (0,4)	25 (0,3)	1,42 (0,85–2,36)	0,18
NCB	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar, MI, krwawienie zakończone zgonem lub objawowe krwawienie do narządu krytycznego	392 (4,7)	494 (6,0)	0,78 (0,69–0,90)	0,0003
<b>grupa PAD<sup>c</sup></b>					
skuteczność	pierwszorzędowy punkt końcowy: MI, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	126 (5,0)	174 (6,9)	0,72 (0,57–0,90)	0,0047
	zgon z powodu CAD, MI, udar niedokrwieny, ALI	115 (4,6)	169 (6,7)	0,68 (0,53–0,86)	0,0011
	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar niedokrwieny, ALI	142 (5,7)	198 (7,9)	0,71 (0,57–0,88)	0,0019
	zgon	129 (5,2)	142 (5,7)	0,91 (0,72–1,16)	–
bezpieczeństwo	duże krwawienie	77 (3,1)	48 (1,9)	1,61 (1,12–2,31)	0,0089
	krwawienie zakończone zgonem	4 (0,2)	3 (0,1)	–	–
	niezakończone zgonem objawowe ICH	4 (0,2)	8 (0,3)	–	–
	niezakończone zgonem, niebędące ICH, objawowe krwawienie do narządu krytycznego	13 (0,5)	8 (0,3)	1,55 (0,64–3,74)	0,33
NCB	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar oraz krwawienie do narządu krytycznego lub krwawienie zakończone zgonem	140 (5,6)	185 (7,4)	0,75 (0,60–0,94)	0,011
	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar lub MALE, duża amputacja albo krwawienie zakończone zgonem lub krwawienie do narządu krytycznego	169 (6,8)	234 (9,3)	0,72 (0,59–0,87)	0,0008

**a** całkowita liczba uczestników: 27 394; liczba leczonych rywaroksabanem + ASA: 9152; liczba leczonych ASA: 9126; **b** całkowita liczba uczestników: 24 824; liczba leczonych rywaroksabanem + ASA: 8313; liczba leczonych ASA: 8261; **c** całkowita liczba uczestników: 7470; liczba leczonych rywaroksabanem + ASA: 2492; liczba leczonych ASA: 2504

Skróty: ALI – ostre niedokrwienie kończyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, CAD – choroba wieńcowa, CI – przedział ufności, HR – hazard względny, ICH – krwawienie wewnątrzczaszkowe, MALE – poważne zdarzenie niepożądane dotyczące kończyny, MI – zawał serca, NCB – korzyść kliniczna netto, PAD – choroba tętnic obwodowych

**TABELA 4. Miara korzyści z zastosowania rywaroksabanu i ASA w porównaniu z innymi zbadanymi oraz powszechnie akceptowanymi strategiami wtórnej prewencji sercowo-naczyniowej**

	Uznane metody stosowane w prewencji wtórnej				Rywaroksaban + ASA w połączeniu z uznanymi metodami stosowanymi w prewencji wtórnej
	zmniejszenie stężenia lipidów o 1 mmol/l <sup>20,21</sup>	obniżenie BP o 10 mm Hg <sup>22</sup>	ACEI <sup>23,24</sup>	β-blokery <sup>25</sup>	rywaroksaban 2,5 mg 2 × dz. + ASA <sup>8</sup>
MACE	21%	20%	18%	–	24%
śmiertelność	9%	13%	14%	20%	18%
udar	15%	27%	23%	–	42%
MI	24%	17%	18% <sup>b</sup>	25%	14% <sup>a</sup>

Dane obrazują względne zmniejszenie ryzyka.

- a nieistotne statystycznie
- b MI niezakończony zgonem

Skróty: ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ASA – kwas acetylosalicylowy, BP – ciśnienie tętnicze, MACE – poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe, MI – zawał serca

-ramienny (ABI) >0,90. Wcześniejszą rewaskularyzację chirurgiczną przeżyło 2045 (27%) uczestników; 4129 (55%) miało objawową PAD kończyn dolnych, zaś 1919 (26%) miażdżycę tętnic szyjnych. Leczenie rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zmniejszyło o 28% częstość pierwszorzędownego punktu końcowego, zwiększyło o 61% częstość dużych krwawień i zmniejszyło wystąpienie predefiniowanych punktów końcowych dotyczących kończyn w przebiegu ALI o 44%, MALE o 46%, wszystkich amputacji z powodów naczyniowych o 60%, w tym dużych amputacji o 70%, MALE w połączeniu z dużą amputacją o 46%. Zmniejszenie częstości MACE i MALE występowało w sposób spójny w podgrupach z objawową PAD, PAD kończyn dolnych i miażdżycą tętnic szyjnych.

#### Chorzy obciążeni największym ryzykiem

Największą bezwzględną korzyść ze stosowania rywaroksabanu i ASA zaobserwowano u osób obciążonych największym ryzykiem MACE, wśród nich: chorych na miażdżycę obejmującą wiele obszarów naczyniowych, cukrzycę, niewydolność serca lub przewlekłą chorobą nerek. Miażdżycę w wielu łóżyskach naczyniowych diagnozowano u osób, u których choroba naczyń obejmowała >1 łożysko naczyniowe (CAD, PAD lub choroba naczyniowa mózgu).

Podgrupa chorujących na chorobę w wielu łożyskach naczyniowych obejmowała głównie osoby, u których współwystępowały CAD i PAD (n = 4906), mniejszy odsetek stanowili chorzy na chorobę naczyniową mózgu i CAD albo chorobę naczyniową mózgu i PAD. Osoby z chorobą wielu obszarów naczyniowych były obciążone większym, w porównaniu z osobami bez takiej choroby, ryzykiem MACE podczas leczenia samym ASA (8,5% przy zajęciu 2 głównych łożysk naczyniowych i 7,9% – 3 głównych łożysk

naczyniowych, w porównaniu z 4,6% u osób bez choroby wieloobszarowej). Leczenie rywaroksabanem i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zapewniało zmniejszenie ryzyka MACE, zarówno względnego, jak i bezwzględnego, które było wyraźniejsze u chorych na chorobę wieloobszarową (2,7% przy zajęciu 2 głównych łożysk naczyniowych oraz 3,3% – 3 głównych łożysk naczyniowych) niż u osób bez choroby wieloobszarowej (0,8%).

Chorzy na cukrzycę, w porównaniu z chorymi bez cukrzycy, byli obciążeni większym ryzykiem MACE w trakcie leczenia ASA w monoterapii (6,9% vs 4,6%). Leczenie rywaroksabanem i ASA zapewniało w obu grupach podobne zmniejszenie ryzyka względnego MACE, zaś bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE było większe u chorych na cukrzycę (1,7%) niż u chorych bez cukrzycy (1,0%).

Niewydolność serca definiowano jako obecność ≥1 objawu przedmiotowego (obrzęki, zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, rzężenia) lub 1 objawu podmiotowego (duszność/zadyszka, *orthopnoe*, napadowa duszność nocna) oraz 1 dodatniego wyniku badania diagnostycznego (stężenie peptydu natriuretycznego typu B >500 pg/ml lub N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B >2000 pg/ml albo RTG ukazujący zastój w krążeniu płucnym, obrzęk płuc lub płyn w jamie opłucnej) bądź konieczność stosowania diuretyków, nitratów lub leków działających inotropowo dodatkowo w celu leczenia niewydolności serca. W badaniu uwzględniono osoby z niewydolnością serca, ponieważ analiza podgrupy badania ATLAS ACS-2 TIMI 51 wykazała, że korzyści ze stosowania rywaroksabanu w zakresie zmniejszenia ryzyka MACE były w tej podgrupie większe niż u chorych bez niewydolności serca.<sup>26</sup> Łagodną lub umiarkowaną niewydolność serca rozpoznano u około 5902 (21,5%) uczestników badania COMPASS. Chorzy

z niewydolnością serca byli obciążeni większym ryzykiem MACE niż chorzy bez niewydolności podczas leczenia ASA w monoterapii (7,9% vs 4,7%). W tej podgrupie leczenie rywaroksabanem i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zapewniało w całej podgrupie podobne zmniejszenie ryzyka względnego MACE, zaś bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE było większe u chorych z niewydolnością serca (2,4%) niż u chorych bez niewydolności (1%). Korzyścią kliniczną netto z leczenia rywaroksabanem i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, było bezwzględne zmniejszenie ryzyka o 2,4% u chorych z niewydolnością serca, a zatem aby zapobiec 1 niekorzystnemu punktowi końcowemu, trzeba było poddać leczeniu 42 osoby (NNT = 42).<sup>27</sup>

Chorzy z przewlekłą niewydolnością nerek (w stadium 3 lub większym, z oszacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego [eGFR] <60 ml/min) byli obciążeni większym, w porównaniu z chorymi bez niewydolności ryzykiem MACE podczas leczenia ASA w monoterapii (8,4% vs 4,6%). Leczenie rywaroksabanem i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, zapewniło w obu tych podgrupach podobne względne zmniejszenie ryzyka MACE, zaś bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE było większe u chorych z niewydolnością nerek (1,9%) aniżeli u chorych bez niewydolności (1,1%).

Większe bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE w przypadku skojarzenia rywaroksabanu i ASA, w porównaniu z ASA w monoterapii, było ewidentne przede wszystkim u uczestników, u których występowały: choroba wieloobszarowa, cukrzyca, niewydolność serca lub ne-

rek, ponieważ są to podgrupy obciążone większym wyjściowym ryzykiem MACE niż chorzy bez tych obciążeń.

#### **Utrata drożności pomostu po zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego**

ASA zmniejsza ryzyko utraty drożności pomostu oraz MACE u chorych poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), jej skuteczność pozostaje jednak ograniczona. Ponieważ zakładano, że dodanie rywaroksabanu do ASA zmniejsza ryzyko utraty drożności pomostu oraz MACE, 1448 chorych, którzy przebyli zabieg CABG w ciągu ostatnich 4–14 dni, włączono do badania COMPASS i poddano randomizacji. Po roku oceniono u nich drożność pomostów aortalno-wieńcowych za pomocą obrazowania z wykorzystaniem tomografii komputerowej. U 77,8% uczestników stwierdzono trójnaczyńniową CAD, u 17,1% – dwunaczyńniową chorobę wieńcową. U >70% zabieg pomostowania wykonano z użyciem krążenia pozaustrojowego. Nie zaobserwowano istotnego zmniejszenia, w porównaniu z ASA w monoterapii, ryzyka zamknięcia pomostu w przypadku podawania ASA w skojarzeniu z rywaroksabanem (9,1% vs 8,0%; łącznie szans [OR] 1,13; 95% CI 0,82–1,57; p = 0,45) lub rywaroksabanu w monoterapii (7,8% vs 8,0%; OR 0,95; 95% CI 0,67–1,33; p = 0,75). Zmniejszenie ryzyka MACE przy skojarzonej terapii rywaroksabanem i ASA w porównaniu z ASA w monoterapii było podobne jak u pacjentów niepoddawanych CABG (2,4% vs 3,5%; HR 0,69; 95% CI 0,33–1,47; p = 0,34). Krwawienia zakończone zgonem i tamponada osierdzia w obser-



wacji 30-dniowej od momentu randomizacji nie były w grupie leczonej rywaroksabanem w skojarzeniu z ASA częstsze niż w grupie otrzymującej ASA w monoterapii.<sup>28</sup>

### **Jak wyniki badania COMPASS poszerzają obecny stan wiedzy?**

Wyniki badania COMPASS wykazały po raz pierwszy, że stosowanie długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej lekiem przeciwplatekowym skojarzonym z antykoagulantem u chorych z CAD i PAD zapewnia istotne zmniejszenie zarówno chorobowości, jak i śmiertelności. Korzyści odnotowano u chorych w stanie stabilnym leczonych zgodnie z uznanymi strategiami prewencji wtórnej. Poprzednie badania z użyciem skojarzenia ASA oraz kłopidogrelu, tika-greloru, worapaksaru lub warfaryny wykazały zmniejszenie ryzyka niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych za cenę zwiększonego ryzyka krwawienia, nie zmniejszały one jednak śmiertelności. Wyniki badania COMPASS redefiniują pojęcie rezydualnego ryzyka zakrzepowego, rozszerzając definicję uwzględniającą wskaźniki gospodarki lipidowej o ryzyko naczyniowe/zakrzepowe, oraz dostarczają narzędzi istotnych dla dalszego zmniejszania śmiertelności w stabilnej CAD.<sup>29</sup>

### **Dopuszczenie 2,5-miligramowych tabletek rywaroksabanu do obrotu**

W roku 2018 Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków, Agencja ds. Żywności i Leków Stanów Zjednoczonych oraz Health Canada zaakceptowały stosowanie skojarzonego leczenia rywaroksabanem i ASA u chorych ze stabilną CAD lub PAD.<sup>30-32</sup> Decyzja Europejskiej Agencji Leków jest przepisem automatycznie obowiązującym i wiążącym na terytorium każdego z państw członkowskich Unii Europejskiej, włącznie z Polską.

### **Praktyczne konsekwencje badania COMPASS w krajach takich jak Polska, o dużym obciążeniu populacyjnym chorobami sercowo-naczyniowymi**

W krajach, w których chorobowość i śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych są bardzo wysokie, a więc także w Polsce, korzyści ze stosowania rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 × dz. w skojarzeniu z ASA oraz potencjalna efektywność kosztowa takiego leczenia, przy uwzględnieniu ryzyka zachorowania w czasie trwania życia, wydają się szczególnie wyraźne.<sup>29</sup> Choć czekamy jeszcze na opracowanie szczegółowej analizy farmakoekonomicznej dla Polski, wyniki w podgrupach obciążonych zwiększonym ryzykiem sugerują, że strategia leczenia zaproponowana w badaniu COMPASS może być szczególnie efektywna u polskich pacjentów chorych na stabilną CAD lub PAD. Spośród chorych na przewlekłą chorobę naczyniową największe

korzyści ze skojarzonego leczenia rywaroksabanem i ASA odnoszą osoby z chorobą wieloobszarową, łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą. Wśród tych podgrup odnotowano w badaniu COMPASS największy odsetek zdarzeń i dlatego też osiągają one największą korzyść ze skojarzonego leczenia rywaroksabanem i ASA wyrażoną w wartościach bezwzględnych.

Grupa docelowa o potencjalnie największych oczekiwanych korzyściach ze stosowania schematu leczenia ocenianego w badaniu COMPASS powinna obejmować chorych ze współistniejącymi CAD i PAD, którzy są obciążeni szczególnie dużym ryzykiem. U chorych z chorobą wieloobszarową ryzyko MACE jest niemal 2-krotnie większe niż u chorych z zajęтым pojedynczym łożyskiem naczyniowym i podczas leczenia skojarzonego odnotowano u nich największe bezwzględne zmniejszenie ryzyka MACE.<sup>33</sup> Choć drugie łożysko naczyniowe może się łączyć z występowaniem miażdżycy tętnic szyjnych, wyniki dotyczące chorych na PAD kończyn dolnych są szczególnie istotne. PAD występuje w Polsce bardzo często – według danych Narodowego Funduszu Zdrowia każdego roku diagnozuje się 30 000–40 000 nowych przypadków.<sup>34</sup> Częstość występowania PAD w populacji ogólnej wynosi 3–10%, ale sięga aż 20% w populacji pacjentów >65. roku życia, przy czym bezobjawowa PAD występuje nawet 3–4-krotnie częściej. Chociaż PAD stosunkowo łatwo rozpoznać (np. za pomocą badania ABI), koniecznych do tego badań diagnostycznych nie wykonuje się rutynowo u chorych na miażdżycę. Wyniki badania COMPASS przemawiają za nieinwazyjną diagnostyką miażdżycy w innych łożyskach naczyniowych, zwłaszcza w odniesieniu do PAD kończyn dolnych. Przed badaniem COMPASS wśród czynników przyczyniających się do małej popularności badania ABI u chorych na CAD wymieniano brak skutecznych metod zapobiegania oraz leczenia PAD. Opóźniona diagnoza PAD wynika w Polsce ponadto z ograniczonego dostępu do specjalistów medycyny naczyniowej oraz chirurgów naczyniowych. Wielu pacjentów trafia pod opiekę ośrodków referencyjnych dopiero wtedy, gdy zauważa ciężkie objawy niedokrwienne, co prowadzi do wysokiego wskaźnika amputacji (9000–11 000 rocznie) oraz MALE u polskich chorych na PAD. W świetle wyżej przytoczonych faktów należy uznać, że skojarzone leczenie rywaroksabanem 2,5 mg 2 × dz. i ASA stanowi niezwykle cenną opcję terapeutyczną w praktyce lekarzy rodzinnych i internistów.

### **U kogo powinno się unikać schematu leczenia z badania COMPASS?**

Skojarzonego leczenia rywaroksabanem i ASA powinno się unikać u osób nietolerujących jednego lub drugiego leku, osób z przeciwwskaza-



niami do ich stosowania, obciążonych nieakceptowalnie dużym ryzykiem krwawienia lub wymagających długoterminowego podwójnego leczenia przeciwplatekowego. U osób, które otrzymują leczenie przeciwzakrzepowe, krwawienie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>35</sup>

### **Dawka ASA w schemacie leczenia z badania COMPASS**

W dyskusjach dotyczących badania COMPASS podnoszono kwestię zasadności stosowania dawki 100 mg ASA podawanej 1 × dz. w skojarzeniu z 2,5 mg rywaroksabanu 2 × dz. W Polsce typowo stosuje się ASA w dawce 75 mg 1 × dz. Biorąc pod uwagę farmakokinetykę ASA oraz wyniki poprzednich badań z randomizacją, w których oceniono różne dawki leku, należy uznać, że można zastąpić dawkę 100 mg dawką 75 mg.<sup>36</sup>

### **Rywaroksaban: postępowanie w przypadku krwawienia**

Doświadczenie zdobyte w trakcie badania COMPASS wskazuje, że krwawienie występujące u osób otrzymujących leczenie skojarzone rywaroksabanem 2,5 mg 2 × dz. i ASA można łatwo opanować. Większość krwotoków występujących jako działanie uboczne w badaniu COMPASS dotyczyła odcinka żołądkowo-jelitowego, nie obserwowano natomiast istotnego wzrostu krwawień zakończonych zgonem, krwawień wewnątrzczaszkowych ani też objawowych krwawień do narządów krytycznych. Większość krwotoków żołądkowo-jelitowych można opanować poprzez przerwanie podawania rywaroksabanu i ASA oraz zastosowanie leczenia wspomagającego aż do uzyskania hemostazy. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub z układu moczowo-płciowego u osób leczonych rywaroksabanem i ASA powinno skłaniać lekarza do poszukiwania leżącego u ich źródła nowotworu, który mógł się ujawnić na skutek zastosowanego leczenia.

### **Rywaroksaban: przerywanie leczenia w okresie okołoperacyjnym**

Czas do ustania działania przeciwkrzepliwego rywaroksabanu w dawce 2,5 mg 2 × dz. jest prawdopodobnie krótszy niż w przypadku 20 mg rywaroksabanu stosowanego 1 × dz., ponieważ przy mniejszej dawce lek ten charakteryzuje się krótszym okresem półtrwania, a jego szczytowe stężenia są znacznie mniejsze. Otrzymującym rywaroksaban w dawce 20 mg 1 × dz. chorym z klirensiem kreatyniny  $\geq 30$  ml/min powinno się podać ostatnią dawkę leku  $\geq 48$  godzin przed zabiegiem operacyjnym obciążonym małym ryzykiem krwawienia bądź  $\geq 72$  godziny przed zabiegiem operacyjnym obciążonym ryzykiem dużym. Chorzy z klirensiem kreatyniny mieszczącym się w przedziale 15–29,9 ml/min powinni przyjmując ostatnią dawkę rywaroksabanu  $\geq 72$  godziny

przed zabiegiem operacyjnym obciążonym małym ryzykiem krwawienia lub  $\geq 96$  godzin przed zabiegiem operacyjnym obciążonym ryzykiem dużym.<sup>37</sup> Podobne podejście jest uzasadnione również u osób otrzymujących rywaroksaban w dawce 2,5 mg 2 × dz. oraz ASA, chociaż może być ono nazbyt ostrożne. Wydaje się, że przyjęcie ostatniej dawki rywaroksabanu na 24 godziny przed większością zabiegów operacyjnych wystarczy do tego, by małe dawki tego leku przestały działać przeciwkrzepliwie, co zweryfikowano w badaniu COMPASS.

### **Wnioski**

Wyniki badania COMPASS przemawiają za skutecznością leczenia skojarzonego rywaroksabanem w małych dawkach i ASA w ramach prewencji wtórnej u osób ze stabilną CAD lub PAD. Zmniejszenia ryzyka MACE (a zarazem ryzyka wystąpienia jego poszczególnych składowych: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru oraz MI) i MALE oraz śmiertelności ogólnej nie udało się dotąd uzyskać dzięki długoterminowej terapii przeciwzakrzepowej. Pomimo częstszego występowania poważnych krwawień podczas leczenia skojarzonego rywaroksabanem i ASA nie zaobserwowano istotnego zwiększenia częstości krwawień zakończonych zgonem lub krwawień wewnątrzczaszkowych, a korzyść kliniczna netto przemawia za stosowaniem takiego leczenia. Płynąca z niego korzyść wydaje się co najmniej porównywalna z tą, jaką się osiąga dzięki innym sprawdzonym metodom rekomendowanym w prewencji wtórnej. Wśród chorych na CAD lub PAD, którzy odnoszą największą korzyść z nowej strategii leczenia, należy wymienić osoby z chorobą wieloobszarową, łagodną do umiarkowanej niewydolnością serca, cukrzycą lub przewlekłą chorobą nerek. Polscy lekarze mogą już korzystać z rywaroksabanu w tabletkach 2,5 mg do stosowania w leczeniu skojarzonym z ASA. Istnieją zatem duże szanse na to, że nowa strategia leczenia istotnie zmniejszy ryzyko MACE, MALE oraz śmiertelność w Polsce.

### **INFORMACJE O PUBLIKACJI**

**KONFLIKT INTERESÓW:** nie zadeklarowano.

**Jak cytować:** Kruger PC, Guzik TJ, Eikelboom JW. How can the results of the COMPASS trial benefit patients with coronary or peripheral artery disease in Poland. *Kardiologia Pol.* 2019; 77: 661–669 / DOI: 10.33963/KP.14.855

**Tłumaczył:** lek. Adam Staruch

### **PIŚMIENNICTWO**

- 1 Laslett LJ, Alagona P, Clark BA, i wsp. The worldwide environment of cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: S1–S49.
- 2 Timmis A, Townsend N, Gale C, i wsp.; ESC Scientific Document Group. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J.* 2018; 39: 508–579.
- 3 Townsend N, Wilson N, Bhatnagar P, i wsp. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016; 37: 3232–3245.
- 4 Antithrombotic Trialists' Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, i wsp. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849–1860.

- 5 Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother.* 2008; 42: 550–557.
- 6 Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J.* 2006; 27: 519–526.
- 7 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, i wsp.; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366: 9–19.
- 8 Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, i wsp.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1319–1330.
- 9 Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, i wsp.; COMPASS Investigators. Pantoprazole to Prevent Gastrointestinal Events in Patients Receiving Rivaroxaban and/or Aspirin in a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019; 157: 403–412.
- 10 World Health Organization. Health statistics and information systems: disease burden and mortality estimates: disease burden. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html) (dostęp: 1.05.2019).
- 11 World Health Organisation. Health statistics and information systems: disease burden and mortality estimates: cause specific mortality. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/) (dostęp: 1.05.2019).
- 12 Kobza J, Geremek M. Explaining the decrease in deaths from cardiovascular disease in Poland: the top-down risk assessment approach, from policy to health impact. *Postępy Hig Med Dosw (online).* 2016; 70: 295–304.
- 13 Polish Central Statistical Office. <https://stat.gov.pl/en/topics/population/life-expectancy> (dostęp: 25.01.2019).
- 14 World Health Organization – Noncommunicable diseases country profiles 2018. [https://www.who.int/nmh/countries/pol\\_en.pdf?ua=1](https://www.who.int/nmh/countries/pol_en.pdf?ua=1) (dostęp: 2.01.2019).
- 15 Maniecka-Bryla I, Bryla M, Bryla P, Pikala M. The burden of premature mortality in Poland analysed with the use of standard expected years of life lost. *BMC Public Health.* 2015; 15: 101.
- 16 Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, i wsp. Rationale, design and baseline characteristics of participants in the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Trial. *Can J Cardiol.* 2017; 33: 1027–1035.
- 17 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. *J Thromb Haemost.* 2005; 3: 692–694.
- 18 Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, i wsp.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 219–229.
- 19 Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, i wsp.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018; 391: 205–218.
- 20 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, i wsp. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015; 385: 1397–1405.
- 21 Collins R, Reith C, Emberson J, i wsp. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet.* 2016; 388: 2532–2561.
- 22 Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, i wsp. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016; 387: 957–967.
- 23 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, i wsp.; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001; 345: 494–502.
- 24 Dagenais GR, Pogue J, Fox K, i wsp. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006; 368: 581–588.
- 25 Yusuf S, Peto R, Lewis J, i wsp. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985; 27: 335–371.
- 26 Korjian S, Braunwald E, Daaboul Y, i wsp. Usefulness of rivaroxaban for secondary prevention of acute coronary syndrome in patients with history of congestive heart failure (from the ATLAS-ACS-2 TIMI-51 Trial). *Am J Cardiol.* 2018; 122: 1896–1901.
- 27 Branch K, i wsp. Rivaroxaban plus aspirin in patients with and without heart failure and chronic coronary or peripheral artery disease: the COMPASS trial. Presented at: European Society of Cardiology Heart Failure 2018 and World Congress on Heart Failure; May 26–29, 2018; Vienna, Austria. Presentation 1591.
- 28 Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, i wsp. Rivaroxaban, aspirin, or both to prevent early coronary bypass graft occlusion: the COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 121–130.
- 29 Patrono C. Fighting residual cardiovascular risk in stable patients with atherosclerotic vascular disease: COMPASS in context. *Cardiovasc Res.* 2017; 113: e61–e63.
- 30 Post-authorisation summary of positive opinion for Xarelto. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/summaries-opinion/Xarelto> (dostęp: 24.10.2018).
- 31 US FDA Approves xarelto (rivaroxaban) to reduce the risk of MACE in patients with chronic CAD or PAD. <https://www.janssen.com/us-fda-approves-xarelto-rivaroxaban-reduce-risk-major-cardiovascular-events-patients-chronic> (dostęp: 24.10.2018).
- 32 Rivaroxaban product information. Bayer. <https://bayer.ca/omr/online/xarelto-pm-en.pdf> (dostęp: 1.12.2018).
- 33 Coppens M, Weitz JI, Eikelboom JW. Synergy of dual pathway inhibition in chronic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2019; 124: 416–425.
- 34 Polish National Health Fund. <https://statystyki.nfz.gov.pl/> (dostęp: 14.05.2019).
- 35 Steg PG, Huber K, Andreotti F, i wsp. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1854–1864.
- 36 Bode-Boger SM, Boger RH, Schubert M, Frolich JC. Effects of very low dose and enteric-coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998; 54: 707–714.
- 37 Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood.* 2012; 120: 2954–2962.