

Sekundární prevence ischemické choroby srdeční a onemocnění periferních tepen kombinací antiagregační a antikoagulační léčby.

Odborné stanovisko České kardiologické společnosti, České internistické společnosti a České angiologické společnosti k výsledkům studie COMPASS

(Secondary prevention of coronary heart disease and peripheral artery disease combining antiaggregation and anticoagulation therapy. Expert consensus statement of the Czech Society of Cardiology, the Czech Society of Internal Medicine and the Czech Society of Angiology to the outcomes of COMPASS trial)

Petr Widimský^a, Debora Karetová^b, Richard Česka^c, Miloš Táborský^d,
Hana Rosolová^e, Jean-Claude Lubanda^b, Aleš Linhart^b

^a Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^b II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^c Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha

^d I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

^e Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 25. 4. 2019

Přijat: 28. 4. 2019

Dostupný online: 30. 5. 2019

1 Doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin před studií COMPASS

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) stojí stále na prvním místě jako nejvýznamnější příčina úmrtí. V období mezi lety 1985–2012 došlo v české populaci k významnému snížení úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) o více než 50 % u mužů a o 43 % u žen. Mortalita z kardiovaskulárních (KV) příčin klesla u mužů i u žen v průměru o 52 %.¹ Na snížení úmrtnosti z KV příčin se podílela jak léčba akutních stavů (především invazivní léčba akutního

infarktu myokardu), tak i preventivní nefarmakologická i farmakologická opatření.

Primární prevence může snížit incidenci ICHS, tj. výskyt nových onemocnění ICHS včetně náhlých koronárních úmrtí, a tím redukovat i prevalenci choroby v populaci.

Úkolem sekundární prevence je zamezit recidivě koronární příhody, zabránit progresi choroby, event. navodit regresi aterosklerózy, a tak snižovat riziko ICHS i ostatních KVO.² Výsledky studií EUROASPIRE I–V, které proběhly v letech 1995–2017 v řadě evropských zemí včetně ČR, však nejsou uspokojivé. Velký potenciál je v modifikaci životosprávy i v nedostatečné léčbě hypertenze a dyslipidemie (DLP), a to včetně nedostatečné adherence pacientů k léčbě.³

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC, FACC, Kardiocentrum, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, e-mail: petr.widimsky@lf3.cuni.cz

DOI: 10.33678/cor.2019.019

Pacient s ICHS je prioritou sekundární prevence KVO. Odvykání kouření u pacientů kuřáků je jednou z nejdůležitějších úprav životosprávy, neboť po zanechání kouření se nejvíce snižuje celkové KV riziko. Fyzická aktivita nemusí mít tréninkový charakter, ale měla by být aerobní a hlavně pravidelná; šest tisíc kroků denně je jednoduchý a účinný pohyb. Hlavní zásadou diety v rámci sekundární prevence ICHS je záměna nasycených mastných kyselin nenasycenými, dostatek ovoce, zeleniny, luštěnin a ořechů. Nepatří do ní nadměrné solení ani konzumace alkoholu; dle posledního doporučení lze tolerovat jeden alkoholický nápoj za den u žen a maximálně dva alkoholické nápoje za den u muže. (Jeden alkoholický nápoj je přibližně třetina litru piva nebo 1 dcl vína nebo 5 cl destilátu.) Doporučený index tělesné hmotnosti (body mass index, BMI) v rozmezí 20–25 kg/m² je v asociaci s nejnižší úmrtností z KV příčin.

Farmakoterapie v sekundární prevenci zahrnuje několik oblastí: antitrombotickou léčbu (antiagregancia a/ nebo antikoagulancia), hypolipidemickou léčbu, beta-blokátory a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI). Dlouhodobá antitrombotická léčba spočívá především v podávání kyseliny acetylsalicylové (ASA) v nízkých dávkách (75–100 mg). Další možnosti jsou stručně shrnuty v tabulce 1 a v doporučených postupech Evropské kardiologické společnosti.⁴

Hypolipidemická léčba zahrnuje maximální dávku statinu (80 mg atorvastatinu nebo 40 mg rosuvastatinu), který se nasazuje od prvního dne akutní koronární příhody. K dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) nižší než 1,8 mmol/l nebo ještě níže je často nutno kombinovat léčbu s ezetimibem. V případě, že ani kombinace statin + ezetimib nevede k dosažení cílové hodnoty LDL-C, je možné indikovat léčbu inhibitory proprotein konvertázy

Tabulka 1 – Antitrombotická léčba v dlouhodobé sekundární prevenci kardiovaskulárních chorob podle doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines)

ESC guidelines	Základní doporučení	Úroveň důkazů
CVD prevention 2016 Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	Všechny AKS: inhibitor P2Y ₁₂ + ASA po dobu 12 měsíců, poté monoterapie ASA	I A
CVD prevention 2016	Cévní mozková příhoda jiné než kardioembolické etiologie: monoterapie ASA nebo monoterapie clopidogrelem	I A
Non-STE ACS 2016 STEMI 2017 Revascularization 2018	AKS bez anamnézy iktu, s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem: ASA + clopidogrel + rivaroxaban 2,5 mg 2× denně na dobu jednoho roku	IIb B
STEMI 2017	STEMI s indikací k perorální antikoagulaci: perorální antikoagulans + antiagregační léčba	I C
STEMI 2017	STEMI + stent + indikace k perorální antikoagulaci: trojkombinace (DAPT + OAC) po dobu 1–6 měsíců	IIa C
DAPT 2017 Revascularization 2018	Pacienti s AKS a/nebo PCI + indikací k OAC: trojkombinace (ASA + clopidogrel + OAC) vede až k trojnásobnému nárůstu krvácivých komplikací, a tato kombinace tedy má být používána jen u osob s vysokým ischemickým a nízkým krvácivým rizikem, a to po co nejkratší dobu (optimálně jeden měsíc, max. šest měsíců).	IIa B
DAPT 2017	Ticagrelor ani prasugrel se nemají kombinovat s perorálními antikoagulancii.	III
DAPT 2017 Revascularization 2018	Duální terapie (clopidogrel + OAC) je vhodnou alternativou k trojkombinaci, zejména po uplynutí prvního měsíce od AKS.	IIa A
DAPT 2017	U osob s trvalou indikací k antikoagulaci léčených warfarinem se protidestičková léčba ukončí po jednom roce od AKS či od PCI a dále jsou léčeni jen warfarinem.	IIa B
Peripheral arterial diseases 2017	Symptomatická stenóza karotidy nebo symptomatická ICHDK: monoterapie antiagregačním lékem	I A
Peripheral arterial diseases 2017	Implantace stentu: DAPT (ASA + clopidogrel) po dobu nejméně jednoho měsíce	I B (karotidy) IIa C (ICHDK)
Peripheral arterial diseases 2017	Monoterapie clopidogrelem je lepší než monoterapie ASA.	IIb B
Peripheral arterial diseases 2017	Symptomatická ICHDK či karotická stenóza + indikace k OAC: monoterapie perorálním antikoagulans postačuje (kromě prvního měsíce po případné implantaci stentu).	IIa B
Revascularization 2018	PCI u chronické ICHS: clopidogrel + ASA po dobu 6 měsíců, resp. po dobu 3 (1) měsíců při vysokém krvácivém riziku	I A, popř. IIa A (krvácivé riziko)
Revascularization 2018	Fibrilace síní + revaskularizace myokardu: NOAC + antiagregans je lepší než warfarin + antiagregans	IIa A

AKS – akutní koronární syndrom; ASA – kyselina acetylsalicylová; DAPT – duální protidestičková léčba; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; ICHS – ischemická choroba srdeční; NOAC – nové perorální antikoagulans; OAC – perorální antikoagulační léčba; PCI – perkutánní koronární intervence; STEMI – infarkt myokardu s elevací úseku ST.

subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Tato léčba je v ČR hrazena, pokud pacient při maximálně tolerované dávce statinu v kombinaci s ezetimibem má LDL-C vyšší než 3 mmol/l.⁵

Důležitými léky v sekundární prevenci ICHS jsou ACEI (v případě intolerance inhibitory receptorů AT₁, pro angiotenzin II) a beta-blokátory. Příznivý účinek beta-blokátorů je dán především snížením rizika náhlé smrti a ischemie/infarktu myokardu. Krevní tlak pacienta s ICHS, tj. s velmi vysokým celkovým KV rizikem, by měl být u většiny nižší než 130/80 mm Hg. U diabetiků, mladších hypertoniků (do 65 let věku) nebo u nemocných s chronickým onemocněním ledvin či pacientů zároveň po cévní mozkové příhodě by se měl zvážit systolický tlak mezi 120–130 mm Hg. V úvahu je třeba vzít toleranci pacienta k nižšímu tlaku a také jeho věk; u starších pacientů (nad 65 let věku) se spokojíme s tlakem < 140/90 mm Hg, u ještě starších (80 let a více) můžeme tolerovat i vyšší krevní tlak. Důležitá je úprava tepové frekvence; ideální tepová frekvence je mezi 60–70/min.

Vzhledem ke známé horší adherenci pacientů k užívání více tablet se doporučuje využívat především fixní kombinace dvou a více léků v jedné tabletě.⁶

Onemocnění periferních tepen: je zřejmé z mnoha dat, že povědomí a péče o nemocné s periferní aterosklerózou jsou horší oproti nemocným s ischemickou chorobou srdce. Tito nemocní navíc jsou často méně disciplinovaní v režimových léčebných opatřeních (ve srovnání s pacienty s ICHS), méně často jsou léčeni hypolipidemiky i antitrombotiky.⁷ Léčebným záměrem je zlepšení osudu nejen ischemií postiženého orgánu (nejčastěji dolní končetiny), ale i prodloužení celkového přežití.

Antitrombotickou léčbu specifikuje podle stadia onemocnění a přidružených onemocnění: *U asymptomatické ischemické choroby dolních končetin (ICHDK)*, kde nejsou indicie o generalizaci procesu, je v současnosti role podávání acetylsalicylové kyseliny (ASA) zpochybněna (v doporučeních Evropské kardiologické společnosti [ESC] 2017, se silou důkazů IIIa). Nicméně u stenóz karotických tepen > 50 % je nadále protidestičkový lék indikován. *Stabilní, symptomatické nemocné* (klaudikující) léčíme buď ASA, nebo clopidogrelem (mírná preference clopidogrelu na základě studie CAPRIE).⁸ Pokud by nemocný nemohl užívat ASA a současně nebyl respondérem na léčbu clopidogrelem, je alternativou ticagrelor (srovnatelný účinek s clopidogrelem doložen studií EUCLID).⁹ Pokud je u nemocného indikována antikoagulační léčba (například pro fibrilaci síní), pak je pro stabilní nemocné s ICHDK postačující a nepodáváme dle současných doporučení protidestičkový lék navíc. *Nemocní po revaskularizaci periferních tepen* dostávají antitrombotickou léčbu doživotně a cíleně: Po endovaskulární intervenci léčíme duální protidestičkovou terapií obvykle jeden měsíc (až šest) měsíců, optimálně s určením délky lékařem, který daný revaskularizační výkon prováděl (tedy se znalostí rozsahu postižení, kvality výtokového traktu, případných procedurálních komplikací apod.), dále pak podáváme monoterapii ASA nebo clopidogrel. Po chirurgické revaskularizaci se rozhoduje lékař buď pro protidestičkovou monoterapii acetylsalicylovou kyselinou nebo clopidogrelem (u většiny bypassů), nebo pro dočasnou duální protidestičkovou léčbu – u protetických bypassů, případně u venózních bypassů ve zvláštních situacích pro léčbu antikoagulační. Optimál-

ní antitrombotická strategie u nemocných ve fázi kritické končetinové ischemie není doporučením stanovena, obvykle léčíme kombinací nízkomolekulárního heparinu a protidestičkového léku (zejména ve fázi hospitalizace, před definitivním revaskularizačním výkonem).

Samozřejmostí u všech nemocných s projevy onemocnění periferních tepen je kromě opatření režimových (pravidelná denní chůze, středomořská dieta, nekouření) také tzv. best medical therapy, jež spočívá vedle zmíněných antitrombotických postupů i v intenzivní hypolipidemické léčbě k dosažení cílové hodnoty LDL-C nižší než 1,8 mmol/l a také v korekci krevního tlaku, preferenčně ACEI (případně sartany). Nemocní s projevy periferní tepenné aterosklerózy jsou považováni stejně jako nemocní s ICHS za vysoce rizikové pro další kardiovaskulární příhody.¹⁰

2 Cílové ukazatele a hlavní výsledky studie COMPASS

Rivaroxaban (perorální přímý selektivní inhibitor koagulačního faktoru Xa) byl prokazatelně účinný u nemocných s akutním koronárním syndromem (AKS) ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51, v níž v dávce 2,5 mg 2× denně signifikantně snížil celkovou mortalitu během 13 měsíců po AKS ve srovnání s placebem.¹¹ Vzhledem k tomu, že byl podáván jako *třetí* antitrombotikum k duální protidestičkové léčbě, byl tento přínos významně snížen častým výskytem krvácivých komplikací. Studie COMPASS proto byla zaměřena na nemocné s pokročilými formami klinicky manifestní aterosklerózy (91 % nemocných mělo významnou ICHS, 27 % mělo významnou aterosklerózu dolních končetin nebo karotid, 18 % nemocných mělo obě tyto hlavní vstupní diagnózy), u nichž není indikována duální protidestičková léčba, a testovala tedy účinnost a bezpečnost *dvojkombinace* antiagregační (ASA) s antikoagulační (rivaroxaban) léčbou v sekundární prevenci. Podrobnosti o uspořádání studie včetně vstupních a vylučovacích kritérií jsou uvedeny v příslušném původním článku¹² a zde je z prostorových důvodů neuvádíme. Dvojkombinace antiagregační a antikoagulační léčby (ASA + warfarin) byla testována již v minulosti ve studii WARIS II,¹³ která ukázala možný potenciál takové kombinace (snížení výskytu kombinovaného cílového ukazatele ze 20 % na 15 %, tj. o 25 %), ale přínos byl prakticky úplně vymazán významně vyšším rizikem krvácení, takže mortalita byla stejná při monoterapii ASA jako při kombinované léčbě. Navíc ve skupině kombinované léčby více než třetina (!) nemocných přerušila studijní medikaci předčasně.

Studie COMPASS zařadila 27 395 nemocných se stabilními, klinicky manifestními formami aterosklerózy. Dvě třetiny nemocných měly v anamnéze infarkt myokardu, 4 % iktus, 38 % bylo diabetiků, 21 % mělo chronické srdeční selhání, 27 % ischemickou chorobu dolních končetin nebo významnou stenózu karotid. Pacienti byli randomizováni do tří skupin: (A) rivaroxaban 2,5 mg 2× denně + ASA 100 mg 1× denně, (B) rivaroxaban 5 mg 2× denně, (C) ASA 100 mg 1× denně. Primární cílový ukazatel (úmrtí z KV příčin/iktus/infarkt myokardu) se vyskytl signifikantně méně často ve skupině A oproti skupině C. Stejně tak i celková mortalita byla nižší ve skupině s kombinací rivaroxabanu a ASA. Krvácení bylo častější v obou riva-

roxabanových skupinách, avšak nešlo o fatální krvácení – v těch (stejně jako v intrakraniálních) nebyl rozdíl žádný.¹⁴ To je nejzásadnější rozdíl proti studii WARIS II. Studie COMPASS tedy potvrdila potenciál kombinace antiagregační a antikoagulační léčby v sekundární prevenci za předpokladu, že jako antikoagulans je použit bezpečnější lék než warfarin. Při analýze podskupin byl užitek patrný ve všech podskupinách nemocných. Nesignifikantní byl užitek v podskupinách pacientů starších 75 let, bez ICHS a s hmotností < 60 kg. I v těchto podskupinách byl však trend pozitivní. Klíčové výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

3 Výsledky studie COMPASS v podskupinách nemocných s cévní mozkovou příhodou v anamnéze, s ischemickou chorobou srdeční a s aortokoronárním bypasse

Pacienti s iktem v anamnéze. Takových nemocných studie zařadila 1 032 (4 %) a výsledky se nelišily od celkových výsledků studie – tedy i u této podskupiny byl patrný přínos, zejména pokud jde o riziko ischemického iktu, které bylo kombinací rivaroxabanu s ASA sníženo téměř o polovinu.¹⁴ V průběhu celé studie byl nově diagnostikován iktus u 342 nemocných (roční riziko 0,65 %), z nich 15 % bylo hemoragických a 85 % ischemických. Mezi 1 032 pacienty s anamnézou předchozího iktu bylo roční riziko dalšího iktu sníženo kombinovanou léčbou o dvě třetiny oproti samotné ASA. Samotný rivaroxaban tento účinek neměl.

Pacienti se stabilními chronickými formami ischemické choroby srdeční. Z celkového počtu 27 395 pacientů ve studii COMPASS mělo 24 824 nemocných prokázanou ischemickou chorobu srdeční.¹⁵ Jednalo se o nemocné více než rok po prokázaném infarktu myokardu (těch bylo nejvíce, průměrná doba od infarktu činila sedm let), s koronarograficky prokázaným postižením více koronárních tepen anebo po koronární revaskularizaci (perkutánní koronární intervenci [PCI] či aortokoronárním bypasse [CABG]). Primární cílový ukazatel byl u nich snížen při kombinované léčbě na 4 % proti 6 % ve skupině se samotnou ASA ($p < 0,0001$). Závažné krvácení se vyskytlo při kombinované léčbě ve 3 %, po samotné ASA ve 2 % ($p < 0,0001$). Opět se jednalo o nefatální (nejčastěji gastro-

intestinální) krvácení. Zásadní je signifikantní ($p = 0,0012$) snížení celkové mortality o 23 %, konkrétně ze 4 % (ASA) na 3 % (rivaroxaban + ASA).

Rivaroxaban v prevenci okluze koronárních bypassů. Jediná podskupina, která z kombinované léčby neměla užitek, byli pacienti zařazení velmi časně (4.–14. den) po operaci koronárního bypassu. Tato předem plánovaná substudie zahrnuje 1 448 nemocných a jejím primárním cílovým ukazatelem byla neprůchodnost bypassů („graft failure“) při CT koronarografii za jeden rok po operaci. Uzavřené bypassy byly zjištěny v 9,1 % při kombinované léčbě, v 8 % při léčbě samotnou ASA a v 7,8 % při léčbě samotným rivaroxabanem (rozdíly nebyly signifikantní). Nevyskytlo se fatální krvácení či fatální tamponáda. Kombinovaná léčba měla za následek nižší výskyt sekundárního kombinovaného cílového ukazatele (shodného s primárním cílovým ukazatelem celé studie COMPASS), vzhledem k počtu pacientů však rozdíl nedosáhl statistické významnosti.¹⁶

4 Výsledky COMPASS u podskupiny nemocných s periferní aterosklerózou

Do studie COMPASS bylo zařazeno 7 470 nemocných s diagnózou periferního aterosklerotického tepenného postižení (populace PAD – peripheral arterial disease), šlo o nemocné se stabilními formami ICHDK a stabilizované nemocné s aterosklerotickým postižením karotických tepen. Průměrný věk těchto nemocných byl 67,8 roku, 72 % z nich byli muži, 74 % tvořili kuřáci nebo exkuřáci a 66 % mělo současně ischemickou chorobu srdeční.

Přesnými kritérii těchto pacientů pro zařazení do studie bylo:

- anamnéza předchozí revaskularizace formou aortofemorálního bypassu nebo angioplastikou ilických nebo subingvinálních tepen nebo jiná chirurgická léčba končetinových tepen,
- stav po amputaci končetiny pro pokročilé fáze ICHDK,
- anamnéza intermitentních klaudikací s průkazem buď poklesu hodnoty indexu kotník-paže (ankle-brachial index, ABI) pod 0,9, nebo ultrasonogra-

Tabulka 2 – Hlavní výsledky studie COMPASS (všichni nemocní)

Ukazatel	Rivaroxaban + ASA (A)	Rivaroxaban (B)	ASA (C)	Statistická významnost (A vs. C)
Úmrtí z KV příčin / CMP / IM	4,1 %	4,9 %	5,4 %	< 0,001
Mortalita	3,4 %	4,0 %	4,1 %	0,01
CMP (jakákoli)	0,9 %	1,3 %	1,6 %	< 0,001
IM	1,9 %	2,0 %	2,2 %	NS
Závažné krvácení	3,1 %	2,8 %	1,9 %	< 0,001
Fatální krvácení	0,2 %	0,2 %	0,1 %	NS
Nefatální symptomatické intrakraniální krvácení	0,2 %	0,4 %	0,2 %	NS
Menší krvácení	9,2 %	8,1 %	5,5 %	< 0,001

ASA – kyselina acetylsalicylová; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; NS – nesignifikantní.

fický či angiografický průkaz stenózy periferní tepny větší než 50 %,

- stav po revaskularizaci karotidy nebo asymptomatická stenóza karotické tepny ≥ 50 % (určená duplexní ultrasonografií nebo angiograficky),
- přítomnost ICHS a snížení ABI ($< 0,9$).

Soubor 7 470 nemocných, klasifikovaných jako „PAD“, tvořilo 55 % se symptomatickou ICHDK (4 129), 26 % bylo po revaskularizaci karotické tepny nebo s přítomností stenózy karotidy > 50 % (1 919) a dalších 20 % splňovalo diagnózu přítomné ICHS a současně byla u nich na základě měření ABI $< 0,9$ diagnostikována asymptomatická ICHDK (1 422). Lze tedy také říci, že počet 7 470 byl součtem nemocných s průkazem samostatného onemocnění periferních tepen (6 048) a nemocných s kombinací ICHS a ICHDK (1 422).

Ve skupině PAD byl zjišťován kromě primárního kardiovaskulárního ukazatele účinnosti MACE (sloučený počet – úmrtí z KV příčin / iktus / infarkt myokardu) také ukazatel cílený pro PAD. Šlo o **ukazatel MALE** (major adverse limb events), definovaný jako vznik akutní tepenné ischemie (acute limb ischemia, ALI) nebo kritické končetinové ischemie (critical limb ischemia, CLI) a velkých amputací (nezahrnutých v ALI nebo CLI), dále specificky ukazatel sloučeného MACE a MALE a dále kompozitní ukazatel MACE, MALE a velkých amputací (nezahrnutých do ALI nebo CLI).

Kombinace rivaroxabanu 2× denně 2,5 mg s ASA v porovnání se samotnou ASA, tedy větev A proti C, snížila kombinovaný ukazatel úmrtí z KV příčin, infarktu myokardu nebo iktu o 28 % a byla superiority proti samotné ASA (HR 0,72, 95% CI 0,57–0,90, $p = 0,0047$). Rozdíl v celkové mortalitě mezi kombinovanou léčbou (5 %) a samotnou ASA (6 %) nedosáhl statistické významnosti (nejspíše vzhledem k velikosti podskupiny s PAD).

V dané skupině kombinovaná léčba vedla navíc ke 46% snížení relativního rizika MALE, včetně velké amputace. Došlo i k významnému snížení vzniku akutní tepenné ischemie a ke snížení počtu velkých amputací (numericky ze 17 na 5, tedy o 70 %) (viz tabulku 3).

Ve studii COMPASS kombinace malé dávky rivaroxabanu 2× denně 2,5 mg s ASA 100 mg prokázala, že tato léčba významně snižuje i ve skupině nemocných s periferní tepennou aterosklerózou velké kardiovaskulární příhody a příznivě ovlivňuje osud končetiny. Na každých 1 000

lčených kombinací rivaroxabanu a ASA lze zabránit 27 událostem typu MACE nebo MALE (včetně velkých amputací), za cenu jednoho fatálního krvácení a jednoho krvácení do kritického orgánu (během 21měsíčního období léčby).¹⁷

5 Změní výsledky studie COMPASS doporučené postupy pro sekundární prevenci?

Koncept kombinované léčby antiagregační + antikoagulační se jeví velmi atraktivní cestou ke snížení rizika ischemických a tromboembolických příhod (úmrtí z KV příčin, infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, tzv. ischemické riziko) včetně rizika úmrtí v důsledku těchto příhod. Oba nejstarší a nejrozšířenější léky tohoto typu (ASA + warfarin) byly opakovaně porovnávány mezi sebou a rovněž byla v řadě studií porovnávána jejich vzájemná kombinace proti monoterapii pouze jedním z těchto dvou léků. Tyto studie neprokázaly celkový prospěch nemocných z kombinované léčby warfarinem + ASA především kvůli přibližně dvojnásobně vyššímu riziku krvácení ve skupině s kombinovanou léčbou, včetně rizika hemoragického iktu.^{18–22} Zajímavé však je, že ve většině těchto studií warfarin snižoval ischemické riziko více než ASA a jejich vzájemná kombinace byla ještě účinnější, do praxe se však nedostala právě kvůli zmíněnému vyššímu riziku krvácení.

Zavedení nových přímých perorálních antikoagulancií (rivaroxaban, apixaban, dabigatran, edoxaban), která vykazují nižší rizika krvácení proti warfarinu, oživilo myšlenky na kombinovanou léčbu. První takto koncipované studie však skončily nepřesvědčivými výsledky, znovu pro vyšší riziko krvácivých komplikací.^{11,23,24} Limitací těchto prvních studií však bylo to, že v nich zpravidla byla (kvůli tomu, že šlo o nemocné po akutním koronárním syndromu) užívána trojkombinace antitrombotik (duální protidesticková léčba + antikoagulans). Mnoho autorů (včetně autorů tohoto sdělení) je však přesvědčeno, že užívání trojkombinace antitrombotik po dobu delší než jeden měsíc je velmi rizikové pro krvácení a nevede ke snížení ischemického rizika a že tyto první studie dopadly nepřesvědčivě právě z tohoto důvodu. Nicméně ve studii ATLAS ACS 2-TIMI 51 vedlo přidání malé dávky rivaroxabanu (2× denně 2,5 mg) k duální protidestickové léčbě ke snížení celkové mortality ze 4,5 % na 2,9 %.¹¹ Právě tento fakt

Tabulka 3 – Výsledky studie COMPASS v podskupině nemocných s onemocněním periferních tepen (PAD) – výsledky se specifickými ukazateli účinnosti

Ukazatel	Rivaroxaban + ASA (A)	Rivaroxaban (B)	ASA (C)	A vs. C		B vs. A	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	Hodnota p	HR (95% CI)	Hodnota p
MALE	30 (1)	35 (1)	56 (2)	0,54 (0,35–0,84)	0,0054	0,63 (0,41–0,96)	0,032
Velké amputace	5 (< 1)	8 (< 1)	17 (< 1)	0,30 (0,11–0,80)	0,011	0,46 (0,20–1,08)	0,068
MALE plus velké amputace	32 (1)	40 (2)	60 (2)	0,54 (0,35–0,82)	0,0037	0,67 (0,45–1,00)	0,046
MACE nebo MALE vč. amputace	157 (6)	188 (8)	225 (9)	0,69 (0,56–0,85)	0,0003	0,83 (0,69–1,02)	0,77

ASA – kyselina acetylsalicylová; MACE – závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody; MALE – major adverse limb events.

Tabulka 4 – Srovnání výsledků dvou nedávných studií dlouhodobé antitrombotické léčby v sekundární prevenci ICHS (u studie COMPASS zde proto byla uvedena pouze data pacientů s ICHS – tedy bez nemocných, kteří měli pouze onemocnění periferních tepen)

Ukazatel	PEGASUS (ticagrelor 60 mg 2x denně + ASA versus monoterapie ASA)	COMPASS (rivaroxaban 2,5 mg 2x denně + ASA versus monoterapie ASA)
Celková mortalita	4,7 % vs. 5,2 % (NS)	3,2 % vs. 4,1 % ($p = 0,0012$)
Ischemické příhody (úmrtí z KV příčin / infarkt / iktus)	7,8 % vs. 9,0 % ($p = 0,004$)	4,2 % vs. 5,6 % ($p < 0,0001$)
Infarkt myokardu	4,5 % vs. 5,2 % ($p = 0,03$)	2,0 % vs. 2,4 % ($p = 0,15$)
Iktus	1,5 % vs. 1,9 % ($p = 0,03$)	0,9 % vs. 1,6 % ($p < 0,0001$)
Závažné krvácení	2,3 % vs. 1,1 % ($p < 0,001$)	3,2 % vs. 1,9 % ($p < 0,0001$)

ASA – kyselina acetylsalicylová; KV – kardiovaskulární; NS – nesignifikantní.

přispěl k realizaci studie COMPASS, v níž byla zkoumána dvojkombinace léků (bez inhibitoru P2Y₁₂).

Výsledky studie COMPASS bývají někdy porovnávány s výsledky studie PEGASUS.²⁵ Tabulka 4 shrnuje podstatná fakta z obou studií a naznačuje výhodnost dlouhodobé kombinace antiagregační + nízkodávkované antikoagulační léčby oproti dlouhodobé duální protidestičkové léčbě.

Výše uvedené výsledky studie COMPASS staví před celou medicínu velkou otázku: mají se změnit doporučené postupy pro sekundární prevenci ischemické choroby srdeční a ischemické choroby dolních končetin (event. i cévní mozkové příhody) tak, že k ASA se bude rutinně přidávat nízká dávka rivaroxabanu? Autoři tohoto odborného stanoviska připraveného třemi odbornými společnostmi jsou zajedno v názoru, že současná medicína má k dispozici antitrombotické strategie účinnější pro sekundární prevenci než samotné podávání ASA a že doba, kdy monoterapie ASA byla „zlatým standardem“, již končí. Vzhledem k tomu, že rivaroxaban má nyní k dispozici data ze dvou studií (COMPASS a ATLAS ACS2), které obě prokázaly statisticky významné snížení celkové mortality, zdá se být dvojkombinace ASA s rivaroxabanem tím nejúčinnějším způsobem, jak dále zlepšit osudy těchto nemocných.

Jaký bude vývoj v budoucnu? Vzhledem k tomu, že v současnosti je k dispozici nejméně šest různých perorálních léků s protidestičkovým účinkem a nejméně dalších šest perorálních léků s antikoagulačním účinkem, bude čím dál složitější nalézt tu optimální kombinaci pro konkrétního nemocného. Jistě se bude zvyšovat role individuálního rozhodování – hledání té nejvhodnější strategie pro konkrétního nemocného. Může se zde uplatnit např. jednoduché laboratorní vyšetření (např. při vyšší hodnotě C-reaktivního proteinu [CRP] a/nebo troponinu T indikovat agresivnější antitrombotickou léčbu) nebo složitější genetické vyšetření a stanovení individuální vnímavosti na konkrétní lék v konkrétní dávce.

Zajímavou možností pro dlouhodobou medikaci se může jevit i monoterapie inhibitorem P2Y₁₂. Monoterapie clopidogrelem⁸ by mohla být např. alternativou ke kombinaci ASA + rivaroxaban u nemocných s vyšším rizikem krvácení. Je však málo pravděpodobné, že bude realizována studie přímo srovnávající monoterapii clopidogrelem (nebo ticagrelorem) s dvojkombinací ASA + rivaroxaban. V současné době je tak tato dvojkombinace jediným antitrombotickým postupem v sekundární prevenci, který prokázal snížení celkové úmrtnosti při dlouhodobé léčbě ve srovnání s monoterapií ASA.

Literatura

- Bruthans J, Cífková R, Lánská V, et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007. *Eur J Prev Cardiol* 2014;21:829–839.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: a European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factors and therapeutic managements of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006;295:180–189.
- CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
- Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease. *EUCLID Trial Steering Committee and Investigators. N Engl J Med* 2017;376:32–40.
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration With the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document Covering Atherosclerotic Disease of Extracranial Carotid and Vertebral, Mesenteric, Renal, Upper and Lower Extremity Arteries. *Eur Heart J* 2018;39:763–816.
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al., ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
- Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al. 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.
- Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, Aspirin or Both After Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2002. 347: 969–974.

14. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al.; COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330.
15. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; 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.
16. Lamy A, Eikelboom J, Sheth T, et al. Rivaroxaban, Aspirin, or Both to Prevent Early Coronary Bypass Graft Occlusion: The COMPASS-CABG Study. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:121–130.
17. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al.; 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.
18. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. [No authors listed] *Lancet* 1997;350:389–396.
19. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. [No authors listed] *Lancet* 1998;351:233–241.
20. Herlitz J, Holm J, Peterson M, et al., LoWASA study group. Effect of fixed low-dose warfarin added to aspirin in the long term after acute myocardial infarction; the LoWASA Study. *Eur Heart J* 2004;25:232–239.
21. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969–974.
22. 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.
23. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al., for the APPRAISE-2 Investigators. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2011;365:699–708.
24. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.; RE-DEEM Investigators. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011;32:2781–2789.
25. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al.; for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.

SEZNAM INZERENTŮ

AMGEN, Klimentská 1216/46, 110 02 Praha 1
www.amgen-edukace.cz



Pfizer s.r.o., Stroupežnického 3191/17, 150 00 Praha 5
<https://www.pfizer.cz/>



Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4
<https://www.novartis.cz/cs>