

Nowe doustne antykoagulanty i leki przeciw płytkowe w praktyce kardiologicznej

The new oral anticoagulants and antiplatelet drugs in cardiology practice

Małgorzata Zalewska-Adamiec¹, Hanna Bachórzewska-Gajewska¹, Jolanta Małyszko², Sławomir Dobrzycki¹

¹Klinika Kardiologii Inwazyjnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Nefrologii i Transplantologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

STRESZCZENIE

W ostatnich latach dokonał się istotny postęp w leczeniu przeciwkrzepliwym i przeciw płytkowym. Nowe doustne antykoagulanty są równie skuteczne, jak pochodne kumaryny, ale łatwiejsze do stosowania. Nie wymagają modyfikowania dawki ani monitorowania INR. Dabigatran i rivaroksaban wykazują także niewiele interakcji z innymi lekami i żywnością. Jednocześnie zmniejszają ryzyko powikłań krwotocznych. Są zalecane w profilaktyce powikłań zakrzepowych w niezastawkowym migotaniu przedsionków i po zabiegach ortopedycznych, oraz w leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Nowe leki przeciw płytkowe skuteczniej od dotychczas stosowanego kłopidogrelu zapobiegają powikłaniom zakrzepowym u pacjentów z zawałem serca leczonym interwencyjnie. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca podawanie prasugrelu lub tikagrelolu pacjentom z zawałem STEMI oraz NSTEMI poddawanych zabiegom PCI.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (6), 319–327

Słowa kluczowe: antykoagulanty, leki przeciw płytkowe, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, prasugrel, tikagrelol

ABSTRACT

In the last years the significant progress in anticoagulant and antiplatelet treatment took place. The new oral anticoagulants are as effective as warfarin, but easier to use. They don't require modifying the dose and monitoring INR. Dabigatran and rivaroxaban also demonstrate less interactions with other medications and food. Simultaneously they reduce the risk of hemorrhagic complications. They are recommended in the prevention of thrombotic complications in the nonvalvular atrial fibrillation and after orthopaedic operations and treatment of venous thromboembolism.

The new antiplatelet drugs are more effective than used so far clopidogrel in preventing thrombotic complications in patients with the myocardial infarction treated interventionally. The European Society of Cardiology recommends prasugrel or ticagrelol for patients with STEMI and NSTEMI treated with PCI.

Choroby Serca i Naczyń 2012, 9 (6), 319–327

Key words: anticoagulants, antiplatelet drugs, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, prasugrel, ticagrelol

Adres do korespondencji:

dr n. med. Małgorzata Zalewska-Adamiec
Klinika Kardiologii Inwazyjnej
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. M. Curie-Skłodowskiej 24A, 15–276 Białystok
tel.: 85 746 85 34, faks: 85 746 88 28
e-mail: mzalewska5@wp.pl

WPROWADZENIE

W ostatnich latach w farmakoterapii kardiologicznej dokonał się istotny postęp w leczeniu przewkrzepliwym i przeciwplatekowym.

Prowadzenie leczenia przeciwkrzepliwego jest źródłem wielu trudności w codziennej praktyce klinicznej. Stosowanie dostępnych od kilkadziesiąt lat antagonistów witaminy K (VKA, *vitamin K antagonists*), warfaryny lub acenokumarolu, jest uciążliwe dla pacjentów, ponieważ wiąże się z koniecznością systematycznego monitorowania wartości międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), a jednocześnie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych. Liczne interakcje z wieloma innymi lekami oraz pokarmami utrudniają uzyskanie terapeutycznych wartości INR u wielu pacjentów, a jednocześnie przyczyniają się do zmniejszenia skuteczności takiej terapii oraz rezygnacji chorych z leczenia [1].

W ostatnich latach obserwuje się znaczny postęp w kardiologii interwencyjnej. Znacznie częściej stosowane są stenty uwalniające leki (DES, *drug eluting stent*) i częściej zabiegi angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) wykonuje się u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową, co wymaga implantacji większej liczby stentów naczyniowych. Jednocześnie wiąże się to z koniecznością długotrwałego stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej (kwas acetylosalicylowy [ASA, *acetylsalicylic acid*] + kłopidogrel). Dotychczas stosowane skojarzenie leków antyagregacyjnych u części chorych (8–30%) okazywało się nieskuteczne; osobnicza oporność pacjentów na ASA lub kłopidogrel skutkowało występowaniem zakrzepicy w stencie oraz zawału serca.

Problemy ze stosowaniem pochodnych kumaryny oraz niepowodzenia terapii przeciwplatekowej przyczyniły się do poszukiwania nowych leków alternatywnych. Zaowocowało to wprowadzeniem do farmakoterapii trzech nowych leków przewkrzepliwych, w większości pozbawionych negatywnych cech charakterystycznych dla VKA (tab. 1). Pierwszy z nowych leków, dabigatran, jest doustnym bezpośrednim inhibitorem czynnika krzepnięcia IIa (trombiny), natomiast dwa pozostałe, riwaroksaban i apiksaban, to inhibitory czynnika krzepnięcia Xa. Od kilku lat dostępne są również nowe leki przeciwplatekowe: prasugrel, tikagrelor, kangrelor oraz elinogrel.

Tabela 1. Porównanie nowych doustnych antykoagulantów i antagonistów witaminy K

Parametr	Antagoniści witaminy K	Nowe doustne antykoagulanty
Monitorowanie efektu przeciwkrzepliwego	TAK	NIE
Interakcje z lekami i żywnością	Liczne	Nieliczne
Dawkowanie leku	Zmienne indywidualnie	Stale
Początek działania	Opóźniony	Szybki
Okres półtrwania	Długi	Krótki
Główny metabolizm i wydalanie	W wątrobie	Przez nerki
Antidotum	Tak	Nie

NOWE DOUSTNE ANTYKOAGULANTY

Dabigatran

Pierwszym nowym antykoagulantem wprowadzonym na rynek był prekursor dabigatranu, ksymelagatran. Niestety, ze względu na jego wysoką hepatotoksyczność zaniechano badań klinicznych i w 2006 roku lek wycofano [2].

Dabigatran jest pierwszym nowym lekiem przeciwkrzepliwym, który znalazł już zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej. Jest to inhibitor końcowego enzymu kaskady krzepnięcia, trombiny (czynnik krzepnięcia IIa). Wiążąc się bezpośrednio z cząsteczką trombiny, inaktywuje nie tylko trombinę wolną, ale także — co jest szczególnie ważne — trombinę związaną z zakrzepem, zabezpieczoną przed działaniem heparyny i odpowiadającą za powiększanie się zakrzepów. Stosowana postać doustna eteksylanu dabigatranu jest prolekiem szybko wchłanianym w jelitach, który w enterocytach jest przekształcany w aktywną postać leku niezależnie od izoenzymów cytochromu P450, co istotnie zmniejsza interakcje z innymi lekami. Maksymalne stężenie leku osiąga się po 1,25–3 godzinach od jego przyjęcia, a okres półtrwania wynosi 12–17 godzin. Dabigatran w 20% jest wydalany z żółcią, natomiast aż w 80% — przez nerki w niezmienionej postaci, dlatego nie można go stosować u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W przypadku konieczności szybkiego odwrócenia działania dabigatranu możliwe jest jego usunięcie z zastosowaniem dializy [3, 4]. Interakcje eteksylanu dabigatranu z innymi lekami ograniczają się tylko do jego wchłaniania. Leki indukujące glikoproteinę P, takie jak rifampicyna i niektóre leki przeciwpadaczkowe, mogą obniżać stężenie dabigatranu

w osoczu, natomiast inhibitory glikoproteiny P (np. azolowe leki przeciwgrzybicze, leki immunosupresyjne) oraz werapamil mogą zwiększać stężenie leku w osoczu [5].

Pierwszym wskazaniem, w którym skuteczności dabigatranu dowiedziano w badaniach klinicznych, jest profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE, *venous thromboembolism*) u pacjentów po protezoplastykach stawu kolanowego lub biodrowego. W kilku randomizowanych badaniach (RE-MOBILIZE, RE-MODEL, RE-NOVATE i RE-NOVATE II) dabigatran w dawkach 150 mg/dobę lub 220 mg/dobę okazał się równie skuteczny, jak enoksaparyna w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowym u pacjentów po dużych zabiegach ortopedycznych [6–9]. Na podstawie wyników tych analiz w 2008 roku dabigatran zarejestrowano do stosowania w prewencji VTE po całkowitych alloplastykach stawu kolanowego lub biodrowego.

Najważniejszym badaniem nad dabigatranem w kardiologii jest niewątpliwie RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy*), w którym wykazano skuteczność tego leku w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF, *atrial fibrillation*). Badanie z randomizacją przeprowadzono w grupie 18 tys. chorych z niezastawkowym AF i obarczonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka zakrzepowo-zatorowego. Chorych poddano randomizacji do dwóch grup przyjmujących dabigatran w dawce 2 razy 150 mg i 2 razy 110 mg lub do grupy leczonej warfaryną w dawce modyfikowanej do utrzymywania INR w przedziale 2–3. Po 2 latach obserwacji stwierdzono porównywalną skuteczność mniejszej dawki dabigatranu oraz warfaryny w zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości obwodowej przy jednoczesnym obniżeniu ryzyka powikłań krwotocznych. Natomiast większa dawka dabigatranu okazała się skuteczniejsza niż warfaryna w redukcji ryzyka udaru mózgu i zatoru obwodowego przy podobnym ryzyku występowania poważnych krwawień [10].

Po opublikowaniu wyników badania RE-LY przeprowadzono jeszcze kilka subanaliz wybranych grup chorych. W jednej z nich oceniono skuteczność dabigatranu w terapii przeciwkrzepleniowej w zależności od wieku pacjentów. Wykazano większą liczbę krwawień po większych dawkach dabigatranu w porównaniu z warfaryną u chorych powyżej 75. roku życia. Na podstawie tych wyników zasugerowano stosowanie dabigatranu u osób po 75. roku życia w mniejszej dawce, natomiast u pacjentów poniżej 75. roku życia — w dawce 2 razy 150 mg [11].

W kolejnej z subanaliz RE-LY oceniono skuteczność dwóch dawek dabigatranu w leczeniu przeciwkrzepleniowym u chorych poddawanych kardiowersji. Częstości udarów, epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz powikłań krwotocznych w okresie 30 dni od zabiegu były porównywalne w grupach leczonych dabigatranem oraz warfaryną [12].

Wyniki badania RE-LY przyczyniły się do zmiany europejskich wytycznych postępowania w AF. W aktualizacjach z 2012 roku dabigatran zaleca się w prewencji udaru mózgu i powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF (klasa zaleceń I, poziom A). Rekomendowany jest także w leczeniu przeciwkrzepleniowym pacjentom poddawany kardiowersji (klasa I, poziom B) [13].

Dabigatran okazał się również skuteczny w leczeniu VTE. W badaniu RE-COVER, z udziałem 2,5 tys. chorych po ostrym epizodzie VTE, pacjentów wstępnie leczonych heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową poddano randomizacji do dalszej terapii dabigatranem lub warfaryną. Po 6 miesiącach leczenia dabigatran w dawce 2 razy 150 mg okazał się równie skuteczny jak warfaryna w zmniejszaniu ryzyka nawrotu objawowej VTE, a także zgonu z jej powodu [14].

Wyniki dotychczasowych badań zachęcają do prób podawania dabigatranu w innych wskazaniach. Zespół z *Mayo Clinic* porównał skuteczność przeciwkrzepliwą tego leku z enoksaparyną po implantacji sztucznych zastawek na modelu zwierzęcym. Stosowanie dabigatranu wiązało się z większą redukcją wielkości skrzeplin na protezach oraz ze zmniejszeniem agregacji płytek krwi na zastawkach. W doświadczeniu nie stwierdzono powikłań krwotocznych ani zakrzepowo-zatorowych [15]. Te wstępne wyniki wymagają jeszcze potwierdzenia w wielu badaniach, natomiast niewątpliwie dają nadzieję na alternatywny nowy antykoagulant także u chorych z mechaniczną protezą zastawkową.

Odnosnie do dabigatranu w prasie medycznej pojawiały się niepokojące informacje o niebezpieczeństwie zwiększania przez ten lek ryzyka wystąpienia zawału serca, jednak tego faktu nie potwierdzono w opublikowanych dotychczas wynikach badaniach. W subanalizie RE-LY częstość zdarzeń niedokrwiennych nie różniła się istotnie w grupach leczonych dabigatranem i warfaryną. Podobnie porównywalną częstość zawałów serca u osób przyjmujących dabigatran w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzili Uchino i Hernandez w metaanalizie 7 badań [16, 17].

Riwaroksaban

Kolejne nowe leki przeciwkrzepliwe to doustne inhibitory czynnika krzepnięcia Xa. Pierwszym lekiem z tej grupy, który znalazł zastosowanie w kardiologii, jest riwaroksaban. Lek ten hamuje kaskadę krzepnięcia poprzez bezpośrednie wiązanie się z aktywnym czynnikiem X — zarówno wolnym, jak i związanym z protrombiną oraz ze skrzepliną.

Riwaroksaban jest stosowany doustnie w jednej dawce dobowej. Jego biodostępność zależy od dawki; po 10 mg wynosi 80–100%, natomiast po 20 mg — 66%. Pokarm zwiększa jego wchłanianie, dlatego zaleca się przyjmowanie leku jednocześnie z posiłkiem. Maksymalne stężenie riwaroksabanu w osoczu jest osiągnięte po 2–4 godzinach od przyjęcia, a jego okres półtrwania zależy od wieku pacjenta i wynosi 5–9 godzin u osób młodych oraz 11–13 godzin u chorych w podeszłym wieku. Riwaroksaban ulega przemianom przez izoenzymy cytochromu P450; 2/3 dawki jest przekształcane w nieaktywne metabolity. Podobnie jak dabigatran jest substratem dla glikoproteiny P. Riwaroksaban w 66% wydalą się z moczem (w tym 36% w niezmiennionej postaci), a tylko 28% z kałem, dlatego lek jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem funkcji nerek oraz z uszkodzeniem wątroby. Interakcji riwaroksabanu z innymi lekami poznano niewiele; jego stężenie w osoczu mogą zmieniać leki, które są jednocześnie silnymi inhibitorami glikoproteiny P i cytochromu P450 (azolowe leki przeciwgrzybicze, inhibitory proteaz HIV) lub leki indukujące te enzymy (rifampicyna, niektóre leki przeciwzapalne). Riwaroksaban silnie wiąże się z białkami osocza, dlatego najprawdopodobniej nie można go wyeliminować za pomocą dializy [18, 19].

Podobnie jak w przypadku dabigatranu, riwaroksaban zarejestrowano już w 2008 roku w prewencji VTE u pacjentów po alloplastyce stawów kolanowych lub biodrowych. Do rejestracji przyczyniły się wyniki czterech badań RECORD, w których riwaroksaban porównano z enoksaparyną (30 lub 40 mg) w profilaktyce powikłań zakrzepowych u łącznie ponad 12 tys. pacjentów poddawanych operacjom ortopedycznym. Riwaroksaban okazał się bardziej skuteczny od heparyny drobnocząsteczkowej w zapobieganiu VTE i śmiertelności z różnych przyczyn przy niewielkim, nieistotnym statystycznie, wzroście liczby powikłań krwotocznych [20–23].

W kolejnym programie klinicznym EINSTEIN, składającym się z trzech randomizowanych badań, oceniono skuteczność riwaroksabanu w leczeniu różnych postaci

VTE. W analizie *The Acute DVT Study* porównano riwaroksaban z leczeniem konwencjonalnym (enoksaparyna i doustny antykoagulant) w ostrej objawowej zakrzepicy żył głębokich. Po 3, 6 i 12 miesiącach obserwacji stwierdzono porównywalną skuteczność riwaroksabanu w zapobieganiu nawrotom VTE przy jednoczesnym niezwiększaniu ryzyka powikłań krwotocznych. Autorzy zwrócili również uwagę na znacznie łatwiejsze stosowanie badanego leku w porównaniu z VKA. W drugiej części programu *The Continued Treatment Study* wykazano, że przedłużone stosowanie riwaroksabanu przez kolejne 6–12 miesięcy po incydencie zakrzepowo-zatorowym (zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) istotnie zmniejszało ryzyko nawrotu VTE przy nieznacznie zwiększonym, ale akceptowalnym ryzyku krwawień. W trzecim podbadaniu EINSTEIN-PE oceniono skuteczność riwaroksabanu u chorych z zatorowością płucną. Po 3–12 miesiącach stosowania tego leku po incydencie świeżej zatorowości płucnej ryzyko nawrotu VTE było porównywalne z ryzykiem w grupie leczonej standardowo enoksaparyną i pochodną kumaryny. Poza tym przyjmowanie riwaroksabanu zmniejszało ryzyko poważnego krwawienia [24].

Największym dotychczas badaniem, w którym oceniano skuteczność riwaroksabanu w zapobieganiu incydem zakrzepowo-zatorowym w AF, jest ROCKET-AF (*Rivaroxaban Once-Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K antagonist for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). W analizie porównano riwaroksaban w dawce 20 mg/dobę (lub 15 mg/d. u chorych z zaburzeniem czynności nerek) z warfaryną u ponad 14 tys. pacjentów z niezastawkowym AF obciążonych umiarkowanym lub wysokim ryzykiem udaru mózgu. Należy podkreślić, że duży odsetek (55%) badanej grupy stanowili chorzy po przebytych wcześniej udarze mózgu (w badaniu RE-LY ok. 20%). Obserwacja trwała średnio 2 lata, w tym średni czas przyjmowania leku wyniósł 590 dni. Riwaroksaban okazał się skuteczniejszy od warfaryny w zmniejszaniu ryzyka występowania udaru mózgu i zatorowości obwodowej u chorych z AF, przy jednoczesnym podobnym ryzyku poważnych krwawień. Stosowanie riwaroksabanu, w porównaniu z warfaryną, wiązało się także z mniejszym ryzykiem krwawień wewnątrzczaszkowych oraz zakończonych zgonem, natomiast obserwowano częstsze krwawienia z przewodu pokarmowego [25]. W opublikowanej dodatkowej subanalizie wśród pacjentów z niewydolnością nerek, którzy stanowili ponad 20% grupy badania ROCKET-AF, uzyskano podobne wyniki, stosując mniejszą dawkę leku — 15 mg/dobę [26]. Wyniki badania ROCKET

niewątpliwie przyczyniły się do poszerzenia wskazań rejestracyjnych dla riwaroksabanu. W 2011 roku w Stanach Zjednoczonych i w krajach europejskich lek dopuszczono do stosowania w prewencji powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z AF niezwiązanym z wadą zastawkową. Natomiast w 2012 roku zarekomendowano u chorych z niezastawkowym AF w aktualizacjach wytycznych ESC (klasa zaleceń I, poziom B) [13].

Kolejne badania zaprojektowano w celu oceny korzyści ze stosowania riwaroksabanu u pacjentów po przebytych ostrym zespole wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*). W pierwszym projekcie ATLAS ACS TIMI 46 riwaroksaban dołączono do standardowej terapii przeciwkrwotocznej u prawie 3,5 tys. chorych po przebytych zawałach serca lub z niestabilną chorobą wieńcową. Głównym celem tego badania II fazy było określenie skutecznej dawki leku przy zachowaniu bezpieczeństwa terapii. Chorych poddano randomizacji do grup przyjmujących różne dawki riwaroksabanu — od 5 mg do 20 mg/dobę — i placebo. W grupie przyjmującej najmniejszą dawkę leku stwierdzono istotną redukcję występowania pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon, zawał serca lub udar mózgu) bez zwiększania ryzyka powikłań krwotocznych. Jednocześnie obserwowano zwiększenie częstości krwawień w pozostałych grupach leczonych riwaroksabanem proporcjonalnie do wielkości dawki leku [27].

Na podstawie uzyskanych wyników zaprojektowano kolejne badanie ATLAS ACS TIMI 51, w którym oceniono skuteczność małych dawek riwaroksabanu — 2,5 mg i 5 mg — przyjmowanych 2 razy na dobę u pacjentów po niedawno przebytych ACS. Lek dołączano do standardowej podwójnej terapii przeciwkrwotocznej (ASA i kłopidogrel). Ponad 15 tys. chorych poddano randomizacji do dwóch grup — leczonych riwaroksabanem i otrzymującej placebo. Po średnio 13,1 miesiąca obserwacji stwierdzono, że obie dawki riwaroksabanu zmniejszały ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca i częstość zakrzepicy w stencie. Nie zaobserwowano istotnego wpływu leku na częstość występowania udarów mózgu, zarówno krwotocznego, jak i niedokrwienego. Obserwowano natomiast zwiększoną częstość dużych i małych krwawień w grupach leczonych riwaroksabanem, ale bez istotnego wzrostu liczby krwawień zakończonych zgonem. Ryzyko powikłań krwotocznych było niższe w grupie przyjmującej mniejszą dawkę leku [28].

Apiksaban

Kolejny nowy doustny antykoagulant, apiksaban, również jest inhibitorem czynnika krzepnięcia Xa. Mechanizm

działania jest taki sam jak riwaroksabanu, czyli hamuje zarówno aktywność wolnego czynnika X, jak i związanego z protrombinazą. Biodostępność leku po podaniu doustnym nie zależy od spożywanego pokarmu i wynosi około 50%; maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po 1–4 godzinach od przyjęcia, natomiast okres półtrwania wynosi 8–13 godzin. Apiksaban jest substratem dla glikoproteiny P, a część dawki leku (ok. 1/3) jest metabolizowana przez izoenzymy cytochromu P450, dlatego jego stężenie w osoczu może się zmieniać w przypadku jednoczesnego przyjmowania inhibitorów cytochromu P450 lub glikoproteiny P, przy czym sam apiksaban nie wpływa na aktywność cytochromu. Ponad połowa leku jest wydalana z kałem, a 25% z moczem, dlatego można go stosować u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby [29].

Pierwsze badania i rejestracja apiksabanu, podobnie jak omawianych wcześniej leków, dotyczyła profilaktyki przeciwzakrzepowej u pacjentów poddanych operacjom ortopedycznym. W badaniach ADVANCE-2 (*Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism 2*) i ADVANCE-3 (*Apixaban Dosed Orally Versus Anticoagulation with Injectable Enoxaparin to Prevent Venous Thromboembolism 3*) porównano skuteczność przeciwzakrzepową apiksabanu w dawce 2 razy 2,5 mg/dobę z enoksaparyną w dawce 40 mg/dobę u 8564 chorych po endoprotezoplastykach stawów kolanowych i biodrowych. Apiksaban okazał się bardziej skuteczny w zapobieganiu VTE przy jednoczesnym niezwiększaniu ryzyka powikłań krwotocznych [30].

Kolejne badania dotyczyły zastosowania apiksabanu w profilaktyce powikłań zakrzepowych u pacjentów z niezastawkowym AF. W badaniu AVERROES (*Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*) porównano inhibitor czynnika X w dawce 2 razy 5 mg/dobę z ASA w dawce 81–324 mg u 5599 pacjentów z AF i przeciwwskazaniami do stosowania VKA. Po roku obserwacji badanie przerwano z powodu znaczącej przewagi apiksabanu nad ASA w zmniejszaniu częstości występowania udarów mózgu i zatorowości obwodowej, bez istotnego wzrostu ryzyka poważnych krwawień.

Największym projektem, w którym oceniono skuteczność apiksabanu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z niezastawkowym AF, jest ARISTOTLE. Do tego badania włączono 18 201 pacjentów z trzepotaniem przedsionków lub AF niezwiązanym z wadą zastawkową, obciążonych co najmniej jednym czynnikiem ryzyka udaru mózgu, których poddano randomizacji do grup

leczonych apiksabanem lub warfaryną. Inhibitor czynnika Xa pacjenci otrzymywali w dawce 2 razy 5 mg/dobę albo 2 razy 2,5 mg w przypadku występowania dwóch lub większej liczby z następujących czynników: wiek przekraczający 80 lat, masa ciała mniejsza niż 60 kg, stężenie kreatyniny większe lub równe 1,5 mg/dl. Po średnio 1,8 roku obserwacji stwierdzono mniej przypadków udarów mózgu i zatorowości obwodowej w grupie leczonej apiksabanem w porównaniu z leczonymi warfaryną. Poza tym inhibitor czynnika Xa redukował ryzyko wystąpienia powikłań krwotocznych w postaci udaru krwotocznego, poważnego krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego oraz zmniejszyła śmiertelność ogólną [31].

Po uzyskaniu pomyślnych wyników stosowania apiksabanu w profilaktyce powikłań zakrzepowych w AF i po operacjach ortopedycznych podjęto również próbę dołączenia leku do standardowego leczenia przeciwplatekowego u pacjentów po zawale serca w celu ograniczenia powikłań niedokrwiennych. Do badania APPRAISE-2 (*Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 2*) włączono 7392 pacjentów z ACS, których poddano randomizacji do grup przyjmującej apiksaban w dawce 5 mg 2 razy dziennie (2 × 2,5 mg u osób z zaburzoną czynnością nerek) lub placebo. Po średnio 8 miesiącach obserwacji nie stwierdzono redukcji liczby incydentów niedokrwiennych (zawał serca, udar niedokrwienny mózgu) w grupie leczonej apiksabanem przy istotnym wzroście częstości powikłań krwotocznych. Poza tym występowanie poważnych krwawień w grupie przyjmującej inhibitor czynnika Xa było powodem wcześniejszego zakończenia badania [32].

W 2011 roku apiksaban zarejestrowano w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u chorych po alloplastykach stawów kolanowych i biodrowych. Natomiast w 2012 roku, w aktualizacjach wytycznych ESC, podobnie jak dabigatran i rivaroksaban, został zarekomendowany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z niezastawkowym AF [13].

NOWE LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

Prasugrel

Prasugrel jest pochodną tienopirydyny, podobnie jak powszechnie stosowany od kilkunastu lat kłopidogrel. Postać doustna jest nieaktywnym prolekiem, która ulega hydrolizie w jelicie i następnie jest przekształcana przez izoenzymy cytochromu P450 do aktywnego metabolitu. Postać aktywna, poprzez trwałe wiązanie się z receptorem płytkowym P2Y₁₂, hamuje aktywację

i agregację płytek krwi. Biodostępność leku po podaniu doustnym nie zależy od spożywanego pokarmu. Maksymalne stężenie aktywnego metabolitu w osoczu jest osiągane po około 30 minutach od przyjęcia, a okres półtrwania wynosi 2–15 godzin (średnio 7,5 h). Prasugrel jest metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450, natomiast sam nie wpływa na jego aktywność. Większa część przyjętej dawki leku (ok. 68%) jest wydalana przez nerki w postaci nieaktywnego metabolitu, natomiast tylko około 27% z kałem. Prasugrel można stosować u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i łagodnym oraz umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, ale jest przeciwwskazany u chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby [33].

Skuteczność przeciwplatekową prasugrelu oceniono w dużym wieloośrodkowym randomizowanym projekcie TIMI TRITON 38 (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction*). Włączono do niego ponad 13 tys. pacjentów poddanych zabiegowi PCI w przebiegu ACS (26% w zawale serca z uniesieniem odcinka ST [STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*] oraz 74% w zawale serca bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*] lub w niestabilnej dławicy piersiowej). Chorych poddano randomizacji do grupy przyjmującej kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg i podtrzymująca 75 mg/d.) lub prasugrel (dawka nasycająca 60 mg i podtrzymująca 10 mg/d.). Poza tym pacjenci otrzymywali ASA w dawce 75–162 mg/dobę. Po średnio 14,5 miesiącu obserwacji w grupie leczonej prasugrelem stwierdzono 19-procentową redukcję występowania złożonego punktu końcowego w postaci zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca oraz udarów mózgu. Przyjmowanie prasugrelu wiązało się także ze zmniejszeniem ryzyka zakrzepicy w stencie, zarówno metalowym, jak i powlekanym lekiem antymitotycznym. Niestety, większa skuteczność przeciwplatekowa prasugrelu przyczyniała się do zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych, w tym związanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*). Szczegółne korzyści ze stosowania prasugrelu odnieśli w badaniu pacjenci z cukrzycą i STEMI leczonym pierwotną angioplastyką wieńcową z implantacją stentu metalowego lub powlekanego [34]. W dodatkowej analizie grupy chorych, u których obserwowano poważne krwawienia, stwierdzono, że ryzyko powikłań krwotocznych jest większe u osób starszych, po mózgowych incydentach niedokrwiennych oraz u pa-

cjentów z małą masą ciała. Na podstawie wyników tej subanalizy określono następujące przeciwwskazania do stosowania prasugrelu: przebyty udar mózgu lub napad przemijającego niedokrwienia mózgu, wiek powyżej 75. roku życia oraz masa ciała mniej niż 60 kg.

Na podstawie wyników badania TRITON TIMI 38 angielska agencja rządowa NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) zarekomendowała stosowanie prasugrelu u pacjentów z STEMI leczonym pierwotną PCI, chorych z zakrzepicą w stencie podczas terapii kłopidogrelem oraz u pacjentów z cukrzycą i ACS [35]. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) postępowania w NSTEMI z 2011 roku i w STEMI z 2012 roku prasugrel zaleca się jako lek przeciwplatekowy pierwszego wyboru u chorych poddawanych zabiegom PCI (klasa zaleceń I, poziom B) [36, 37].

Tikagrelor

Tikagrelor należy do nowej grupy leków — cyklopentylotriazolopirymidyn. W przeciwieństwie do pochodnych tienopirydyny (kłopidogrel, prasugrel) nie jest prolekiem i nie wymaga aktywacji enzymatycznej. Aktywność płytek hamuje przez odwracalne wiązanie się z receptorem płytkowym P2Y₁₂. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania; maksymalne stężenie leku w osoczu występuje po około 30 minutach, a okres półtrwania wynosi 12 godzin. Po odstawieniu leku po 3–4 dniach następuje całkowity powrót aktywności płytek. Lek jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzymy cytochromu P450 i wydalany głównie z moczem oraz z kałem. Nie należy go stosować z silnymi inhibitorami oraz induktorami CYP3A4, gdyż może to prowadzić do znacznych zmian stężenia leku w osoczu [38].

Działanie przeciwplatekowe tikagreloru porównano z kłopidogrelem w dużym randomizowanym badaniu PLATO (*PLATelet inhibition and patients Outcomes*). Do projektu włączono ponad 18 tys. chorych z ACS, w tym ponad 13 tys. poddano przezskórnym zabiegom angioplastyki. Pacjentów poddano randomizacji do przyjmowania tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg i następnie podtrzymującej 2 razy 90 mg/dobę przez 6–12 miesięcy. Grupa kontrolna otrzymywała kłopidogrel. Wszyscy chorzy przyjmowali także ASA w dawce 75–100 mg/dobę. Tikagrelor okazał się bardziej skuteczny od pochodnej tienopirydyny w zapobieganiu zgonom sercowo-naczyniowym i z jakiegokolwiek przyczyny, zawałom serca oraz zakrzepicy w stencie, a jednocześnie nie zwiększał ryzyka

poważnych powikłań krwotocznych, w tym krwawień związanych z CABG [39].

Tikagrelor, podobnie jak prasugrel, w najnowszych wytycznych ESC postępowania w NSTEMI i STEMI zaleca się jako lek przeciwplatekowy pierwszego wyboru u chorych poddawanych zabiegom PCI (klasa zaleceń IB) [36, 37].

Kangrelor

Drugą cyklopentylotriazolopirymidyną, której skuteczność przeciwplatekową oceniono w badaniach klinicznych, jest kangrelor. Lek ten, podobnie jak tikagrelor, jest odwracalnym inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂, ale podaje się go w formie dożylniej.

W badaniach CHAMPION PCI i CHAMPION PLATFORM kangrelor porównano z nasycającą dawką 600 mg kłopidogrelu u pacjentów z ACS leczonym angioplastyką wieńcową. Do badań włączono łącznie ponad 14 tys. chorych. W grupie chorych otrzymujących kangrelor, w porównaniu z kłopidogrelem, nie stwierdzono redukcji głównego złożonego punktu końcowego w postaci zgonów, zawałów oraz ponownych rewaskularyzacji z powodu nawrotu niedokrwienia po wstępnej PCI, natomiast obserwowano więcej poważnych krwawień [40, 41].

Chociaż kangrelor nie sprawdził się w terapii przeciwplatekowej u pacjentów z ACS leczonych PCI, to podjęto próbę zastosowania leku u chorych oczekujących na zabieg CABG w projekcie BRIDGE (*Biotechnology Research for Innovation, Development and Growth in Europe*). Do badania włączono 207 chorych zakwalifikowanych do CABG w trybie planowym otrzymujących podwójną terapię przeciwplatekową, którzy wymagali odstawienia pochodnej tienopirydyny przed zabiegiem. Pacjentów poddano randomizacji do grup otrzymujących kangrelor lub placebo. Po zaprzestaniu przyjmowania kłopidogrelu/prasugrelu rozpoczynano podawanie leku lub placebo i kończono kilka godzin przed zabiegiem. W badaniu wykazano, że stosowanie kangreloru przed CABG wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka incydentów zakrzepowych przy jednoczesnym braku wzrostu powikłań krwotocznych [42].

Elinogrel

Elinogrel, podobnie jak kangrelor, należy do grupy cyklopentylotriazolopirymidyn i jest także odwracalnym inhibitorem receptora płytkowego P2Y₁₂. Może być stosowany w postaciach doustnej i dożylniej. Dotychczas

oceniono bezpieczeństwo i skuteczność tego leku u pacjentów poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej w badaniu II fazy INNOVATE-PCI. Różne dawki elinogrelu podawanego dożylnie, a następnie doustnie porównano z kłopidogrelem. Wykazano większe zahamowanie czynności płytek u pacjentów otrzymujących badany lek. Jednocześnie nie obserwowano zwiększonego ryzyka powikłań krwotocznych poza niewielkim wzrostem częstości krwawień z miejsca dostępu naczyniowego wymagających medycznej interwencji [43].

PODSUMOWANIE

Kilka ostatnich lat to okres istotnych zmian i znacznego postępu w leczeniu przeciwkrzepliwym. Podejmowanie decyzji o rozpoczęciu terapii ułatwiają skalę ryzyka zakrzepowo-zatorowego CHA₂DS₂VASc oraz ryzyka krwawienia HAS-BLED [44, 45]. Nowe doustne antykoagulanty znacząco poszerzyły możliwości leczenia przeciwkrzepliwego. Ich szczególne właściwości farmakokinetyczne, skuteczność przeciwzakrzepowa porównywalna czy wyższa od warfaryny, niewiele działań niepożądanych i interakcji z innymi lekami oraz żywnością, a przede wszystkim łatwe stosowanie bez konieczności monitorowania INR, decydują o ich przewadze nad VKA. Stanowią alternatywę dla chorych dotychczas stosujących warfarynę lub acenokumarol, ale są także istotną propozycją dla pacjentów, którzy dotychczas nie mogli czy też z powodu uciążliwości terapii VKA nie chcieli ich przyjmować. Nie przeprowadzono badań, w których porównano by poszczególne nowe doustne antykoagulanty, ale na podstawie dotychczasowych analiz możliwy jest dobór optymalnego leku dla każdego chorego. Niestety VKA nadal są nienuknione u pacjentów z zastawkowym AF i sztucznymi protezami zastawkowymi, gdyż nowych leków w tych grupach chorych jeszcze nie przebadano.

Nowe leki przeciwplatek, głównie prasugrel i tika-grelor, skuteczniej niż dotychczas stosowany kłopidogrel z ASA zmniejszają ryzyko powikłań zakrzepowych, takich jak zgon, kolejny zawał serca oraz zakrzepica w stenocie u pacjentów z zawałem serca leczonym PCI. Dlatego w wytycznych ESC postępowania w NSTEMI oraz w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego odnośnie do leczenia STEMI są one zalecane, a kłopidogrel można stosować w przypadku ich niedostępności [36, 37, 46]. Należy jednak pamiętać, że silniejsze zahamowanie czynności płytek koreluje ze zwiększoną częstością występowania powikłań krwotocznych.

Nowe możliwości terapii wiążą się także z wprowadzeniem dożylnych leków przeciwplatekowych, które hamują aktywność płytek krwi w sposób odwracalny (kangrelor, elinogrel). Ta szczególna właściwość daje szansę na bardziej bezpieczne wykonywanie zabiegów kardiologicznych w krótszym czasie 1–2 dni od odstawienia leku.

Spośród nowych doustnych antykoagulantów w Polsce, jak do tej pory, są dostępne dabigatran oraz riwaroksaban, natomiast spośród leków przeciwplatekowych — prasugrel i tika-grelor. Jednak wysokie koszty terapii tymi nowymi lekami, wyższe od warfaryny i kłopidogrelu, znacznie ograniczają ich stosowanie w codziennej praktyce.

PIŚMIENNICTWO

1. Ansell J., Hirsh J., Hylek E. i wsp.; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed.). *Chest* 2008; 133 (6 supl.): 160S–198S.
2. Karthikeyan G., Eikelboom J.W., Hirsh J. New oral anticoagulants: not quite there yet. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2009; 119: 53–58.
3. Hankey G.J., Eikelboom J.W. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436–1450.
4. Stangier J., Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2009; 15 (supl. 1): 9S–16S.
5. European Medicines Agency: Pradaxa (dabigatran etexilate): product information. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Product_Information/human/000829/WC500_041_059.pdf. (dostęp 21.11.2011).
6. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp. Oral dabigatran etexilate vs. Subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 2178–2185.
7. Eriksson B.I., Dahl O.E., Rosencher N. i wsp. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949–956.
8. Eriksson B.I., Dahl O.E., Huo M.H. i wsp. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II): a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb. Haemost.* 2011; 105: 721–729.
9. RE-MOBILIZE Writing Committee, Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P.C. i wsp. Oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs North American enoxaparin regimen for prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery. *J. Arthroplasty* 2009; 24: 1–9.
10. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Phil D. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1151.
11. Eikelboom J.W., Wallentin L., Connolly S.J. i wsp. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–2372.
12. Nagarakanti R., Ezekowitz M.D., Oldgren J. i wsp. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131–136.
13. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. i wsp. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.* 2012 Aug 24 [przyjęto do druku, wersja on-line: DOI:10.1093/eurheartj/ehs253].

14. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. i wsp.; RE-COVER Study Group: Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2342–2352.
15. McKellar S.H., Abel S., Camp C.L. i wsp. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141: 1410–1416.
16. Hohnloser S.H., Oldgren J., Yang S. i wsp. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial. *Circulation* 2012; 125: 669–676.
17. Uchino K., Hernandez A.V. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 397–402.
18. Perzborn E., Roehrig S., Straub A. i wsp. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30: 376–381.
19. Food and Drug Administration: Xarelto (rivaroxaban): prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s000lbl.pdf (dostęp 13.11.2011).
20. Kakkar A.K., Brenner B., Dahl O.E. i wsp. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 31–39.
21. Eriksson B.I., Borris L.C., Friedman R.J. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2765–2775.
22. Lassen M.R., Ageno W., Borris L.C. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2776–2786.
23. Turpie A.G., Lassen M.R., Davidson B.L. i wsp. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1673–1680.
24. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1287–1297.
25. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. i wsp.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
26. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. i wsp. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2387–2394.
27. Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S. i wsp.; on behalf of the ATLAS ACS-TIMI 46 study group. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet* 2009; 374: 29–38.
28. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D. i wsp. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 9–19.
29. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. i wsp. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab. Dispos.* 2009; 37: 74–81.
30. Raskob G.E., Gallus A.S., Pineo G.F. i wsp. Replacement surgery: pooled analysis of major VTE and bleeding in 8564 patients from the ADVANCE-2 and 3 trials. *Blood* 2010; 116: abstrakt 192.
31. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. i wsp.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 981–992.
32. Alexander J.H., Lopes R.D., James S. i wsp. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 699–708.
33. Brandt J.T., Payne C.D., Wiviott S.D. i wsp. A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation. *Am. Heart J.* 2007; 153: 66.e9–66.e16.
34. Montalescot G., Wiviott S.D., Braunwald E. i wsp. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 723–731.
35. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/PrasugrelFADToPMForAppealPeriod.pdf>
36. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of the NSTEMI ACS of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 2999–3054.
37. Steg G., James S.K., Atar D. i wsp. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2012 Sep 11 (przyjęto do druku; wersja on-line: DOI:10.1093/eurheartj/ehs215).
38. Husted S., Emanuelsson H., Heptinstall S. i wsp. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 1038–1047.
39. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1045–1057.
40. Harrington R.A., Stone G.W., McNulty S. i wsp. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2318–2329.
41. Bhatt D.L., Lincoff A.M., Gibson C.M. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 2330–2341.
42. Angiolillo D.J., Firstenberg M.S., Price M.S. i wsp. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery. *JAMA* 2012; 30: 265–274.
43. Welsh R.C., Rao S.V., Zeymer U. i wsp. A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase 2 Trial to Evaluate a Novel Selective and Reversible Intravenous and Oral P2Y12 Inhibitor Elinogrel Versus Clopidogrel in Patients Undergoing Nonurgent Percutaneous Coronary Intervention: The INNOVATE-PCI Trial. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 336–346.
44. Lip G.Y., Nieuwlaet R., Pisters R. i wsp. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–272.
45. Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaet R. i wsp. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–1100.
46. Dudek D., Filipiak K.J., Stępińska J. i wsp. Nowy model optymalnego doustnego leczenia przeciwplytkowego pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST w Polsce. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Pol.* 2011; 69: 986–994.