

Rivaroksaban – następny krok w leczeniu choroby niedokrwiennej serca

Rivaroxaban; next step in the treatment of chronic coronary syndromes

Stefan Grajek, Anna Ołasińska-Wiśniewska

I Klinika Kardiologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Opublikowane w 2017 roku wyniki badania COMPASS otworzyły nowe możliwości leczenia chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS). Riwaroksaban w dawce $2 \times 2,5$ mg + kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 100 mg w porównaniu z ASA w dawce 100 mg zredukował złożony punkt końcowy (udar mózgu, zawał serca lub zgon sercowo-naczyniowy) z 5,4% do 4,1% ($p < 0,001$). Tym niewątpliwym korzyściom towarzyszył niewielki wzrost powikłań krwotocznych (*major and minor bleeding*), wynoszący 1,9% w porównaniu z 3,1% ($p < 0,001$), przy czym poważne powikłania krwotoczne, takie jak krwawienia zakończone zgonem, krwawienia wewnątrzczaszkowe lub do innych ważnych narządów wewnętrznych, nie różniły się istotnie od wartości obserwowanych u chorych leczonych jedynie ASA. Badanie COMPASS przełamuje podejmowane od wielu lat próby skojarzonej terapii lekami przeciwkrzepliwymi (warfaryna, acenokumarol) z ASA chorych ze stabilną chorobą wieńcową. Badania te, mimo istotnej redukcji liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), ze względu na nieakceptowalnie wysoki odsetek powikłań krwotocznych nie są rekomendowane w leczeniu choroby niedokrwiennej serca. W świetle wyników badania COMPASS u chorych z CCS optymalne leczenie (OMT) powinno, obok statyny, inhibitorów konwertazy angiotensyny i ASA, zawierać riwaroksaban w dawce $2 \times 2,5$ mg. U chorych z implantowanym stentem podwójna terapia przeciwzakrzepowa (DAT) oparta na „naczyniowych” dawkach riwaroksabanu i leku z grupy P2Y₁₂ (DAT) w prewencji zakrzepicy w stencie jest równie skuteczna i bezpieczna jak klasyczna podwójna terapia przeciwplatekowa (DAPT). Nowa jakość po wprowadzeniu riwaroksabanu do leczenia chorych z CCS może się okazać szczególnie przydatna u pacjentów ze zmianami niektrycznymi (40–70%) w tętnicach wieńcowych, ze współistniejącą cukrzycą oraz „oporną” na leczenie farmakologiczne i rewaskularyzacyjne dławicą piersiową.

Słowa kluczowe: riwaroksaban, dawki naczyniowe, przewlekły zespół wieńcowy

Przedrukowano za zgodą z: Choroby Serca i Naczyń 2019; 16 (4): 207–219, DOI: 10.5603/ChSiN.2019.0032

Wprowadzenie

Wyniki opublikowanego w 2017 roku badania COMPASS (*Rivaroxaban for the prevention of major cardiovascular events in coronary or peripheral artery disease*) w świecie medycznym stały się sporą sensacją [1]. U pacjentów ze stabilną chorobą układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*) w dawce 100 mg riwaroksaban w dawce 2 razy 2,5 mg z ASA

w dawce 100 mg istotnie ograniczał występowanie pierwotnego złożonego punktu końcowego (obejmującego udar mózgu, zawał serca lub zgon sercowo-naczyniowy) z 5,4% do 4,1% ($p < 0,001$). Zarówno śmiertelność całkowita, jak i sercowo-naczyniowa były również istotnie mniejsze. Tym niewątpliwym korzyściom klinicznym towarzyszył niewielki wzrost powikłań krwotocznych (*major and minor bleeding*) wynoszący 1,9% w porównaniu z 3,1% ($p < 0,001$), przy czym poważne powikłania krwotoczne, takie jak: krwawie-

nia zakończone zgonem, krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwawienia do ważnych narządów wewnętrznych, nie różniły się istotnie od analogicznych odsetków obserwowanych u chorych leczonych jedynie ASA. Badanie to, ze względu na wysoką skuteczność riwaroksabanu, zostało przedwcześnie zakończone. Analiza wyników dowiodła jednoznacznie; małe dawki riwaroksabanu (nazywane obecnie dawkami naczyniowymi) stanowią nową metodę w zapobieganiu i leczeniu powikłań procesu miażdżycowego. Analiza wyników wskazywała zarówno na istotną skuteczność naczyniowych dawek riwaroksabanu w obwodowych powikłaniach miażdżycowych (PAD, *peripheral artery disease*), jak i w chorobie niedokrwiennej serca. Osobne opracowania poświęcone tym odrębnym obszarom naczyniowym zaprezentowano w dwóch szczegółowych publikacjach [2, 3]. Celem niniejszej pracy jest omówienie skuteczności stosowania małych dawek riwaroksabanu u chorych z przewlekłym zespołem wieńcowym (CCS, *chronic coronary syndrome*).

Leczenie przeciwzakrzepowe w miażdżycowej chorobie tętnic wieńcowych

W patogenezie miażdżycy naczyń mechanizm zakrzepo-zatorowy, obok kumulacji złogów cholesterolu w ścianie naczyń i aktywacji czynnika zapalnego, odgrywa zasadniczą rolę zarówno w progresji blaszki miażdżycowej, jak i procesie jej gojenia [4–6]. W seryjnych badaniach tętnic wieńcowych (ultrasonografia wewnątrznacyniowa [IVUS, *intravascular ultrasound*], optyczna tomografia koherentna [OCT, *optical coherent tomography*], angiostopia) dokładnie prześledzono ewolucję zakrzepów przyściennych lub zamykających światło naczynia, tworzących się na pękniętych albo erodujących blaszkach miażdżycowych. Co więcej, kolor skrzepiny pokrywającej uszkodzoną ścianę naczyń wskazuje na stopień jej organizacji i dynamikę przyrostu objętości blaszki miażdżycowej [7–9]. Zarówno leczenie przeciw płytkowe, jak i przeciwzakrzepowe ma więc swoje mocne uzasadnienie patofizjologiczne.

W 1979 roku Andreas Grüntzig, Ake Senning i Walter Siegenthaler [10] opublikowali opis pierwszej skutecznej angioplastyki balonowej u chorego z miażdżycą tętnic wieńcowych. W ogólnym podziwie i powszechnej fascynacji nową niezwykle metodą leczenia niewielu zwróciło uwagę na farmakologiczne wsparcie zabiegu. Chory 3 dni przed procedurą otrzymywał doustnie 1,0 g ASA, a podczas zabiegu podawano mu heparynę niefrakcjonowaną oraz infuzję niskocząsteczkowego dekstranu. Po usunięciu koszulki naczyniowej choremu przez 9 miesięcy podawano warfarynę [11]. Doświadczenia z leczeniem antykoagulacyjnym w chorobie niedokrwiennej serca sięgają drugiej połowy lat 60. ubiegłego stulecia. Od początku lat 70. XX wieku w wielu doniesieniach klinicznych wskazuje się na znaczną redukcję zdarzeń niedokrwienych i powikłań zatorowo-

-zakrzepowych u chorych z zawałem serca leczonych dożylnymi lekami przeciwkrzepliwymi [11, 12]. Logiczną konsekwencją było wprowadzenie przewlekłego leczenia – szczególnie u chorych po zawale serca – doustnymi antykoagulantami (OAC, *oral anticoagulants*) [13, 14]. Warfarynę porównywano z ASA; lek podawano w monoterapii lub w terapii skojarzonej z ASA, zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej [15, 16]. Badano również jej skuteczność w zmniejszonych dawkach (międzynarodowy współczynnik znormalizowany [INR, *international normalized ratio*] ok. 1,5) w monoterapii oraz w terapii skojarzonej z ASA [17, 18]. Poszukiwania optymalnego leczenia przeciwzakrzepowego stymulowały ekscytujące doniesienia, w których u chorych po zawale serca dokumentowano istotne zmniejszenie objętości blaszki miażdżycowej (*culprit lesion*) po 3 miesiącach leczenia OAC [19]. We wszystkich cytowanych badaniach autorzy podkreślali jednak, że wyraźnej redukcji ryzyka zdarzeń niedokrwienych towarzyszył nieakceptowalny (poza chorymi z grupy bardzo wysokiego ryzyka) wzrost liczby powikłań krwotocznych. Z własnych doświadczeń pamiętam, że w latach 80. ubiegłego wieku u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, opornymi na leczenie bólami dławicowymi, po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) i nierzadko ze współistniejącą niewydolnością krążenia (kardiomiopatia niedokrwienna) stosowałem małe dawki acenokumarolu niewymagające uciążliwej kontroli INR. Chorzy ci przez wiele lat zaskakująco dobrze tolerowali leczenie z wyraźnie dostrzegalną poprawą kliniczną. Leczenie to nie było jednak powszechnie rekomendowane i akceptowane. W 2006 roku Husted i wsp. [20] na łamach „European Heart Journal” omówili korzyści i wady leczenia OAC zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej choroby niedokrwiennej serca. W okresie tym stosowano już nowe leki przeciw płytkowe (klopidogrel), więc autorzy opracowania podkreślali konieczność dalszych badań służących porównaniu monoterapii warfaryną (antagonistą witaminy K [VKA, *vitamin K antagonist*]) z podwójną terapią przeciw płytkową (DAPT, *dual-antiplatelet therapy*) złożoną z klopidogrelu i ASA. Podkreślając skuteczność działania VKA, zwracano również uwagę na uciążliwość ich przewlekłego stosowania. Wymóg okresowej kontroli INR istotnie osłabia *compliance* pacjentów. W 2007 roku opublikowano wyniki badania WAVE (*Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation*) [21]. U chorych z miażdżycą obwodową nie wykazano redukcji liczby zdarzeń niedokrwienych w grupie leczonej VKA z ASA w porównaniu ze stosowaniem ASA, natomiast w leczeniu skojarzonym zaobserwowano istotnie więcej powikłań krwotocznych. Po opublikowaniu wyników badania entuzjazm dla przewlekłego stosowania VKA w miażdżycy tętnic wyraźnie zmalał, tym bardziej że zaczęto powszechnie stosować DAPT. Formuła dla monoterapii VKA wyraźnie się wyczerpała.

Wprowadzenie nowych leków przeciwkrzepliwych niebędących antagonistami witaminy K (NOAC, *non-vitamin K*

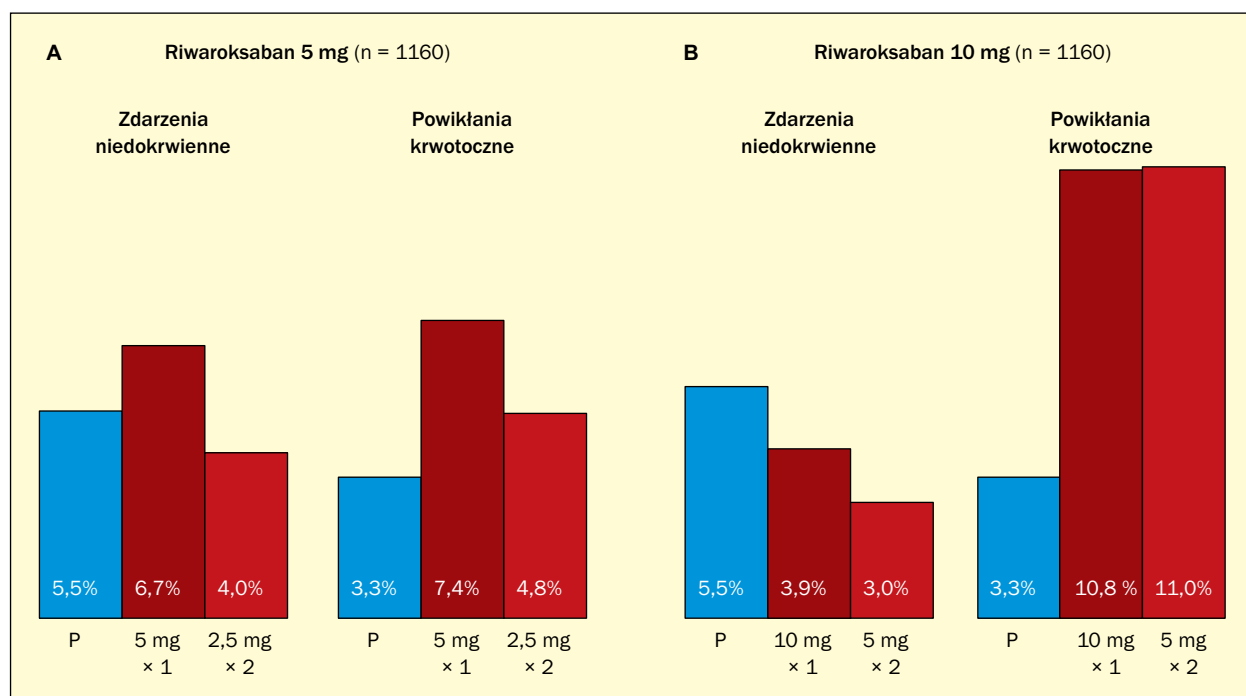
antagonist oral anticoagulants) ponownie otworzyło perspektywę ich przewlekłego stosowania w miażdżycowej chorobie tętnic. Przemawiały za tym następujące argumenty:

- NOAC, podobnie jak VKA, są lekami przeciwkrzepliwymi; efekt antymiażdżycowy jest więc niemal (o subtelnych różnicach jest mowa dalej) identyczny;
- NOAC są bezpieczniejsze — powodują istotnie mniej powikłań krwotocznych;
- NOAC nie wymagają uciążliwych kontroli laboratoryjnych; zwiększając *compliance* i *adherence* chorych, są idealnymi lekami do przewlekłego (wieloletniego) stosowania.

„Naczyniowa” dawka riwaroksabanu u chorych z ostrym zespołem wieńcowym

U chorych z migotaniem przedsionków riwaroksaban stosuje się w dobowej jednorazowej dawce 20/15 mg. Po obiecującym, lecz niebezpiecznym i niedogodnym leczeniu warfaryną niespodziewanie znacznie mniejsza (2,5 mg) dawka „naczyniowa” riwaroksabanu podawana 2 razy/dobę „zasypała czarną dziurę niepowodzeń” terapeutycznych VKA. Różne dawki riwaroksabanu (5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg) testowano w badaniu II fazy ATLAS ACS-TIMI 46 (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome* –

Thrombolysis in Myocardial Infarction 46 Trial) u 3497 chorych z ostrym zespołem wieńcowym (ACS, *acute coronary syndrome*) [22]. Badanie to przeprowadzono metodą podwójnie (lekarz i pacjent) ślepej próby. Pacjentów kontrolowano co 30 dni, leczenie prowadzono do 6. miesiąca (180 dni), zaś obserwację do 210. dnia. W grupie pierwszej 761 chorych otrzymywało ASA i u 8% z nich wykonano PCI, natomiast w grupie drugiej 2730 leczono DAPT i w tej populacji 79% poddano PCI. Riwaroksaban dodawano do powyższego leczenia w okresie stabilizacji klinicznej (pobyt w szpitalu) po randomizacji do placebo i strategii terapii lekiem podawanym raz/dobę lub 2 razy/dobę. Riwaroksaban w porównaniu z placebo istotnie obniżał ryzyko zdarzeń niedokrwienych (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, niedokrwieny udar mózgu), średnio o 31%; 3,9% w porównaniu z 5,5% (współczynnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] 0,69 [95% CI 0,50–0,96]). Jak można się było spodziewać, odsetek powikłań krwotocznych korelował z dawką leku. W przypadku stosowania dawek 15 mg i 20 mg w trakcie trwającej 6 miesięcy obserwacji, mimo znaczącej redukcji liczby zdarzeń sercowych (MACE, *major adverse cardiac events*), odsetek powikłań krwotocznych (TIMI *major* + TIMI *minor* i wymagające medycznych konsultacji) był nieakceptowalnie wysoki — od 16 do 18. Dobowe dawki 5 mg i 10 mg, szczególnie podzielone na dwie porcje, zdawały się interesującą opcją kliniczną. Na rycinie 1 przedstawiono skuteczność i bezpieczeństwo obu dawek. Wyraźnie



Rycina 1. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania riwaroksabanu w dobowej dawce 5 mg (A) oraz 10 mg (B) podawanej raz lub 2 razy/dobę — 1/3 pacjentów leczono kwasem acetylosalicylowym (ASA, *acetylsalicylic acid*), a 2/3 poddano podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT, *dual-antiplatelet therapy*), tj. ASA z kłopidogrelem; P — placebo

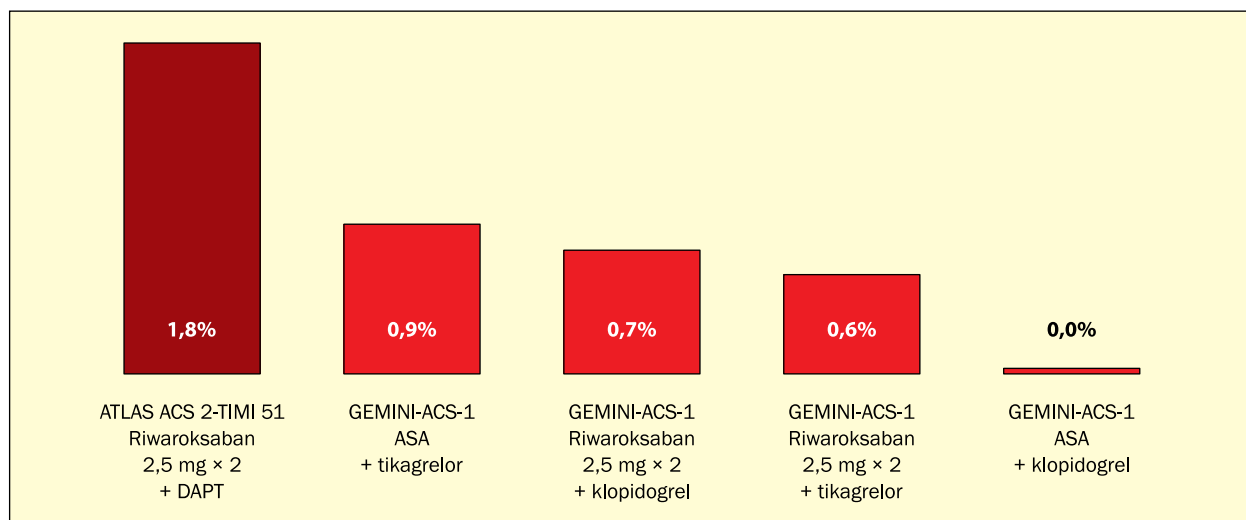
widać, że dawka 10 mg dająca głębszą redukcję zdarzeń niedokrwiennych (z 5,5% do 3,0%) powodowała nadal nieakceptowalnie wysoki wskaźnik powikłań krwotocznych, wynoszący 11%. W przypadku stosowania dobowej dawki 5 mg, szczególnie podzielonej na dwie porcje (2 × 2,5 mg), obserwowano nieco mniejszą redukcję MACE – z 5,5% do 4,0%, ale przy znacznie mniejszym wzroście powikłań krwotocznych – z 3,3% do 4,8%. Jednorazowa dawka riwaroksabanu 5 mg powodowała znacznie więcej powikłań krwotocznych – 7,4%. Badanie bez szczególnego zainteresowania potraktowano jako kolejną próbę wdrożenia trudnej i niebezpiecznej terapii przeciwnkrzepiwej w chorobie niedokrwiennej serca. Tymczasem wnioski z ATLAS ACS [22] stanowiły podstawę do dalszych projektów służących ocenie skuteczności dawek naczyniowych riwaroksabanu. W kolejnym (n = 15 526) badaniu z randomizacją u chorych z ACS testowano już tylko naczyniowe dawki riwaroksabanu [23]. W ATLAS ACS 2-TIMI 51 (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects With Acute Coronary Syndrome ACS 2 – Thrombolysis In Myocardial Infarction 51*) chorych 5 dni po przebyciu ACS (60% leczonych PCI) przydzielano losowo do leczenia riwaroksabanem w dawce 2 razy 2,5 mg, 2 razy 5 mg lub do przyjmowania placebo. Czas obserwacji średnio wynosił 13 miesięcy. Zgodnie z obowiązującymi standardami 92–93% chorych leczono DAPT(ASA + kłopidogrel/tiklopidyna). W istocie więc, w celu zwiększenia skuteczności leczenia, zakwestionowano obowiązujący u chorych z ACS paradygmat przewlekłego stosowania DAPT na rzecz **potrójnej terapii przeciwnkrzepiwej**. Tym razem ta propozycja terapeutyczna wywołała w świecie kardiologicznym gorącą dyskusję. Obie dawki, zarówno 2 razy 2,5 mg, jak i 2 razy 5,0 mg, istotnie obniżały ryzyko pierwotnego punktu końcowego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu); odpowiednio HR 0,84 (95% CI 0,72–0,97) i 0,85 (95% CI 0,73–0,98), natomiast ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego oraz śmiertelności całkowitej – tylko mniejsze dawki riwaroksabanu (2 razy 2,5 mg), odpowiednio HR 0,66 (95% CI 0,51–0,86) i 0,68 (95% CI 0,53–0,87) [23]. Ten niekorzystny w odniesieniu do większych dawek riwaroksabanu rezultat wynikał między innymi z większego odsetka powikłań krwotocznych w tej grupie chorych. I właśnie te powikłania stały się przyczyną ogólnej debaty dotyczącej równowagi między korzyściami klinicznymi a bezpieczeństwem stosowania potrójnej terapii przeciwnkrzepiwej u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Zwrócono uwagę na fakt, że 1294 osoby (8,3%) wycofały zgodę na dalszą współpracę, a losy co do przeżycia 7,2% z nich były nieznane [24]. Nie dziwi zatem fakt, że powikłania krwotoczne były 3–5-krotnie częstsze wśród pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali badanie w porównaniu z chorymi, którzy dokończyli zaplanowaną obserwację [24]. Trzeba jednak zaznaczyć, że przedwczesna dyskontynuacja leczenia dotyczyła 26,9% chorych leczonych riwaroksabanem w dawce

2,5 mg, 29,4% leczonych riwaroksabanem w dawce 5,0 mg i, co zaskakujące, 26,4% w grupie przyjmującej placebo [23]. Ze statystycznego punktu widzenia „ubytki” były rozłożone równomiernie. W europejskich wytycznych z 2014 roku dotyczących rewaskularyzacji u pacjentów z ACS leczonych PCI zaleca się możliwość zastosowania terapii potrójnej: „U wybranych pacjentów, którzy otrzymują ASA i kłopidogrel, można rozważyć dodanie małej dawki riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg – IIb” [25]. W roku 2018 w kolejnych wytycznych powtórzono rekomendacje także w klasie IIb [26]. Debata wokół powikłań krwotocznych u pacjentów biorących udział w badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 ujawniła dwa interesujące spostrzeżenia kliniczne.

Po pierwsze, Gibson i wsp. [27] zwrócili uwagę, że przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii przeciwnkrzepiwej należy uwzględnić przede wszystkim **pewne („twarde”) nieodwracalne punkty końcowe**. I tak, porównując liczbę chorych zmarłych z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych niezwiązanych z krwawieniem, z zawałem serca czy niedokrwinnym udarem mózgu z liczbą zgonów spowodowanych krwawieniem oraz krwotoków wewnątrzczaszkowych niezakończonych zgonem, stwierdzono, że oszacowany łączny punkt końcowy (*net clinical endpoint*) obserwowano istotnie rzadziej u chorych leczonych DAPT + riwaroksaban 2 razy 2,5 mg w porównaniu z chorymi leczonymi DAPT [27].

Po drugie, spośród 128 pacjentów, którzy podczas badania ATLAS ACS-TIMI 51 przebyli udar mózgu (70% w mechanizmie niedokrwinnym), zarówno śmiertelność, jak i stopień deficytu neurologicznego były istotnie mniejsze u chorych leczonych riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg w porównaniu z przyjmowaniem placebo (17,1% vs. 52,6%) lub riwaroksabanem w dawce 2 razy 5 mg (55,1%; p < 0,001) [28]. Fakt ten autorzy tłumaczą hamowaniem generacji trombiny wykazującej działania neurotoksyczne i zwiększającej przepuszczalność mikronaczyń poniżej zamkniętego naczynia. Brak podobnego efektu w przypadku stosowania większych dawek leku może wynikać z przeważającego procesu ukrwotoczenia obszarów niedokrwionych [28]. O mechanizmach plejotropowych działania riwaroksabanu jest mowa w dalszej części artykułu.

W 2018 roku Chiarito i wsp. [29] zaprezentowali metaanalizę, w której porównano „potrójną terapię” (TT, *triple therapy*) przeciwnkrzepiową, zawierającą zmniejszone dawki NOAC (riwaroksaban, apiksaban, dabigatran) w połączeniu z DAPT ze stosowaniem placebo z DAPT. U chorych z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI, *ST-elevation myocardial infarction*) wykazano 20-procentowe zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE); iloraz szans (OR, *odds ratio*) 0,80 (95% CI 0,66–0,96). U chorych z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI, *non-ST-elevation myocardial infarction*) nie obserwowano korzystnego wpływu TT w porównaniu z DAPT; OR 0,92 (95% CI 0,66–1,09). Łącznie w obu grupach redukcja była nieco



Rycina 2. Porównanie częstości występowania dużych powikłań krwotocznych (TIMI major) niezwiązanych z pomostowaniem aortalno-wieńcowym w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 [23] i GEMINI-ACS-1 [30, 31]; DAPT (*dual-antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciw płytkowa; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy

niższa i nadal istotna; HR 0,84 (95% CI 0,4–0,95). Zmniejszeniu ryzyka MACE towarzyszył jednak wyraźny wzrost ryzyka powikłań krwotocznych; OR 2,67 (95% CI 1,83–3,48) [29]. Autorzy uważają że strategia TT, jakkolwiek obciążona podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych, może przynieść korzyści u wybranych chorych ze STEMI.

Logiczną konsekwencją tych ograniczeń jest próba wprowadzenia podwójnej terapii przeciwzakrzepowej (DAT, *dual-antithrombotic therapy*) opartej na „naczyniowej” dawce riwaroksabanu (2 × 2,5 mg) w połączeniu z jednym lekiem przeciwplateletowym z grupy P2Y₁₂ (kłpidogrel lub tikagrelor). Koncepcja ta podważa obowiązujący paradygmat konieczności stosowania ASA u chorych z ACS i implantowanym stentem. Pierwszą ocenę takiego założenia przetestowano w badaniu GEMINI-ACS-1 (*A Study to Compare the Safety of Rivaroxaban Versus Acetylsalicylic Acid in Addition to Either Clopidogrel or Ticagrelor Therapy in Participants With Acute Coronary Syndrome*) [30, 31]. Dziesięć dni po przebyciu ACS (okres stabilizacji) chorych poddano randomizacji do leczenia ASA w dawce 100 mg (n = 1518) lub riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg (n = 1518). Chorzy bezpośrednio po zabiegu (decyzją lekarzy) byli leczeni DAPT (ASA + kłpidogrel lub tikagrelor). W istocie pierwotny punkt końcowy (duże i małe krwawienia w skali TIMI [*Thrombolysis in Myocardial Infarction*] niezwiązane z CABG oraz jakiegokolwiek krwawienia wymagające konsultacji z lekarzem) oceniano w czterech podgrupach: leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z kłpidogrelem, ASA z kłpidogrelem, riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z tikagrelorem oraz ASA z tikagrelorem. Badanie skonstruowano w celu oceny bezpieczeństwa (n = 3037) zastosowanego leczenia, nie zaś skuteczności klinicznej (redukcja zdarzeń sercowo-naczyniowych – MACE). Średni czas obserwacji

wynosił 326 dni. Na rycinie 2 zestawiono duże powikłania krwotoczne w skali TIMI niezwiązane z CABG w badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 (riwaroksaban 2,5 mg × 2 + ASA + kłpidogrel) oraz cztery grupy z badania GEMINI-ACS 1. Wyraźnie widać, że TT powoduje więcej dużych powikłań krwotocznych niż DAT oparta na połączeniu riwaroksabanu z P2Y₁₂ (tikagrelor lub kłpidogrel). Zdarzenia niedokrwienne nie różniły istotnie grupy leczonej riwaroksabanem od leczonej ASA (5,0% vs. 4,7%). Jak wspominałem, badanie nie miało odpowiedniej siły statystycznej do oceny niewielkich różnic w zakresie zdarzeń niedokrwiennych w poszczególnych podgrupach. Dowiedziono w nim, że łączenie naczyniowych dawek riwaroksabanu z tikagrelorem jest możliwe i nie skutkuje nadzwyczajnym wzrostem powikłań krwotocznych. **Oceniając wyniki w kategorii bezpieczeństwa, można wnioskować, że u chorych z ACS po implantacji stentu DAT bez ASA może być alternatywą dla klasycznej DAPT czy TT.** Badanie to otworzyło front poszukiwań optymalnych połączeń dawek naczyniowych riwaroksabanu (ale i innych NOAC) z nowymi silnymi P2Y₁₂ bez ASA.

„Naczyniowa” dawka riwaroksabanu u chorych ze stabilną chorobą wieńcową (przewlekłym zespołem wieńcowym [32])

W badaniu COMPASS 27 395 chorych ze stabilną chorobą wieńcową (SCAD, *stable coronary disease*) – aktualna nazwa „przewlekły zespół wieńcowy” (CCS, *chronic coronary syndrome* [32]) – poddano randomizacji do trzech grup terapeutycznych: leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg, leczonej riwaroksabanem 2 razy 5 mg, leczonej ASA w dawce 100 mg [1–3]. Populacja ze SCAD obejmowała 24 824 chorych. Zarówno obszerna

kwifikację, jak i szczegółowe kryteria włączenia opisano w odrębnej pracy [33]. U chorych ze SCAD leczonych naczyniową dawką riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg (DAT) w porównaniu z monoterapią ASA w dawce 100 mg stwierdzono istotną redukcję ryzyka pierwotnego (zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu), złożonego punktu końcowego (4,0% vs. 6,0%, HR 0,74 [95% CI 0,65–0,86]), śmiertelności sercowo-naczyniowej (1,6% vs. 2,2%, HR 0,75 [95% CI 0,60–0,90]), śmiertelności całkowitej (3,0% vs. 4,0%, HR 0,77 [95% CI 0,65–0,90]) [3]. Łączny punkt końcowy (*net clinical end-point*) będący sumą pierwotnego punktu końcowego oraz krwawień zakończonych zgonem i krwotoków do narządów wewnętrznych stwierdzono u 392 pacjentów leczonych „naczyniowymi” dawkami riwaroksabanu z ASA ($n = 8313$, 5%) i u 494 z 8261 (6%) chorych leczonych tylko ASA; HR 0,78 (95% CI 0,69–0,90); $p < 0,0003$. W trakcie trwającej niemal 2 lata obserwacji w celu zapobieżenia jednemu zdarzeniu wchodzącemu w skład pierwotnego punktu końcowego należało leczyć 72 chorych (NNT [*number needed to treat*] = 72). Podobna wartość oszacowana dla ciężkiego powikłania krwotocznego (NNH, *number needed to harm*) wynosiła 471. Istotną redukcję złożonego punktu końcowego obserwowano zarówno u chorych bez przebytego zawału serca, jak i u chorych po przebytym zawałe, ponadto u leczonych zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) i pacjentów poddanych liberalniejszej terapii. Dawki riwaroksabanu 2 razy 5,0 mg nie przyniosły istotnej redukcji zdarzeń niedokrwiennych. Przytoczone powyżej odsetki i wynikające z nich różnice nie wydają się duże, ale trzeba pamiętać, że to pacjenci ze stabilnym obrazem choroby, bardzo dobrze leczeni: 100% przyjmowało ASA, 90% – statyny, 71% – inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) i 70% – leki beta-adrenolityczne. Średnie stężenie cholesterolu wynosiło $166,0 \pm 43$ mg/dl, zaś ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane (RR = 135/77 mm Hg), jakkolwiek 76% pacjentów miało rozpoznane nadciśnienie tętnicze. Charakterystyka kliniczna chorych ze SCAD w badaniu COMPASS jest zbliżona do charakterystyki klinicznej populacji z badań HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) (2000 r.) i EUROPA (*The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery*) (2003 r.). W badaniach tych oceniano wpływ inhibitorów ACE na zdarzenia niedokrwiennie u chorych z uogólnionymi zmianami miażdżycowymi i chorobą niedokrwienną serca [34, 35]. Śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w badaniach HOPE i EUROPA wynosiła w grupie przyjmującej placebo, odpowiednio, 12,2% i 6,9% oraz 8,1% i 4,1%. W badaniu COMPASS śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa w grupie przyjmującej ASA (placebo) wynosiła odpowiednio 4,1% i 2,2% [1]. Była więc 2–3-krotnie niższa, a – jak wiadomo – obniżenie ryzyka jest proporcjonalne do jego wartoś-

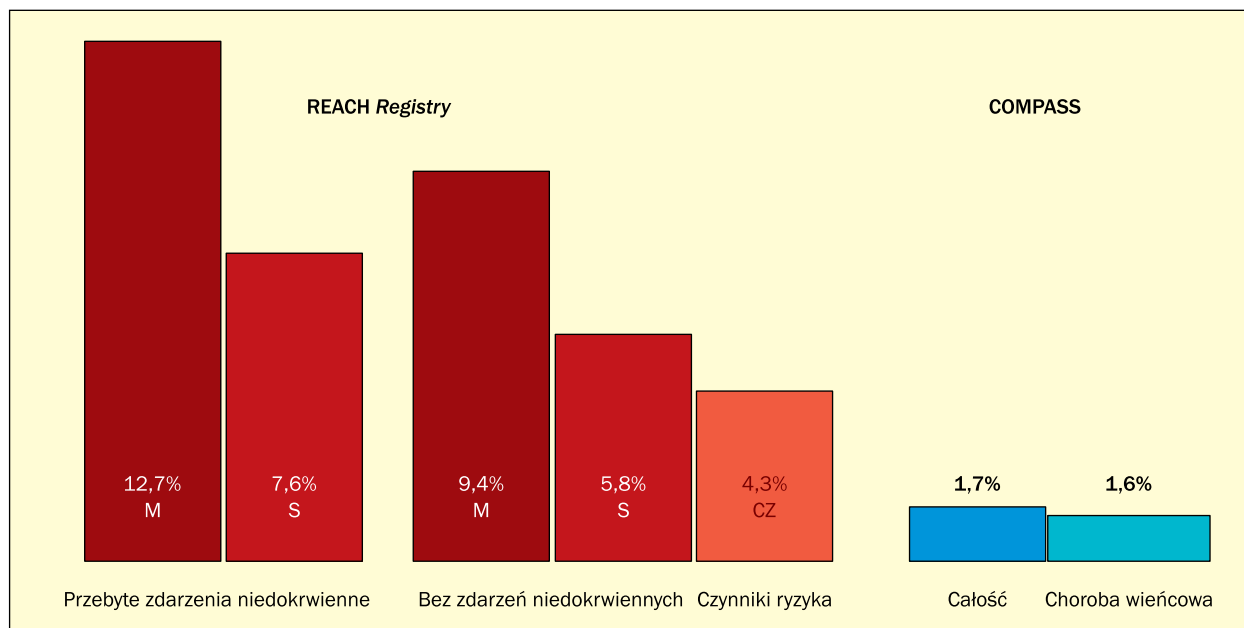
ci wyjściowych. Ciekawych spostrzeżeń dotyczących leczenia SCAD dostarcza porównanie populacji chorych z badania COMPASS i REACH *Registry* [36–38]. W tym międzynarodowym prospektywnym rejestrze przez 4 lata obserwowano „naturalny” przebieg miażdżycy tętnic wieńcowych i obwodowych leczonej zgodnie z obowiązującymi lokalnymi standardami. W tabeli 1 zestawiono odsetki dotyczące choroby wieńcowej oraz stosowane leczenie w populacjach REACH *Registry* [36, 37], COMPASS-SCAD [3] i całej populacji COMPASS [1]. Chorobę wieńcową w badaniu COMPASS-SCAD stwierdzono u wszystkich badanych; 2-krotnie więcej pacjentów przeżyło zawał serca i znacznie częściej wykonywano angiografię oraz CABG. Leczenie farmakologiczne było bardziej intensywne. W porównaniu z REACH *Registry* śmiertelność sercowo-naczyniowa w badaniu COMPASS była zdecydowanie mniejsza (ryc. 3). Odrębna metodyka, leczenie eksperymentalne i różny czas obserwacji (4 vs. 2 lata) uniemożliwiają bezpośrednie porównanie. Zestawienie populacji jest jednak interesujące, bowiem w obu są chorzy z wielopoziomowymi zmianami miażdżycowymi. Okres między publikacjami wynosił 7–10 lat. W „młodszej” populacji badania COMPASS większy odsetek pacjentów leczonych rewaskularyzacją z odpowiednim wsparciem farmakologicznym pozwalał znacznie ograniczyć śmiertelność sercowo-naczyniową. Epidemiologiczna kategoria „populacji wysokiego ryzyka” nie musi być zatem stygmatyzowana większą śmiertelnością sercowo-naczyniową. Sądzę, że jest to zasadnicze przesłanie badania COMPASS i dlatego je przedwcześnie przerwano.

W badaniu COMPASS-SCAD [3] obserwowano 14-procentowe obniżenie ryzyka zawału serca u chorych leczonych riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg w porównaniu z ASA w dawce 100 mg; 2,03% w porównaniu z 2,36%; HR 0,86 (95% CI 0,70–1,05). Wielu kolegów, podkreślając nieistotność tej redukcji, sugerowało mniej korzystny wpływ dawek „naczyniowych” leku na zdarzenia wieńcowe. Prezentowana w badaniu liczba zawałów serca jest sumą zawałów zakończonych i niezakończonych zgonem. Te pierwsze są składową istotnie ograniczonej śmiertelności sercowo-naczyniowej. Te drugie, zsumowane ze zgonami wieńcowymi, zgonami nagłymi, resuscytacją, nagłym zatrzymaniem akcji serca i niestabilną chorobą wieńcową, były istotnie ograniczone: 3,0% w porównaniu z 4,0%; HR 0,83 (95% CI 0,71–0,98) [3]. Powyższa lista zdarzeń w pełni wyczerpuje kliniczne następstwa choroby niedokrwiennej serca. Z kolei w całej populacji (SCAD + PAD) zaobserwowano identyczne (14%) i również nieistotne obniżenie ryzyka zawału serca zakończonego i niezakończzonego zgonem łącznie: 1,9% w porównaniu z 2,2%; HR 0,86 (95% CI 0,70–1,05) [1]. Natomiast liczba zgonów wieńcowych była jednak istotnie mniejsza w grupie leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg niż w grupie chorych leczonych ASA: 0,9% w porównaniu z 1,3%; HR 0,73 (95% CI 0,55–0,96). Na

Tabela 1. Porównanie wybranych parametrów z REACH Registry [36, 37] i badania COMPASS [1, 3]; grupa leczona riwaroksabanem

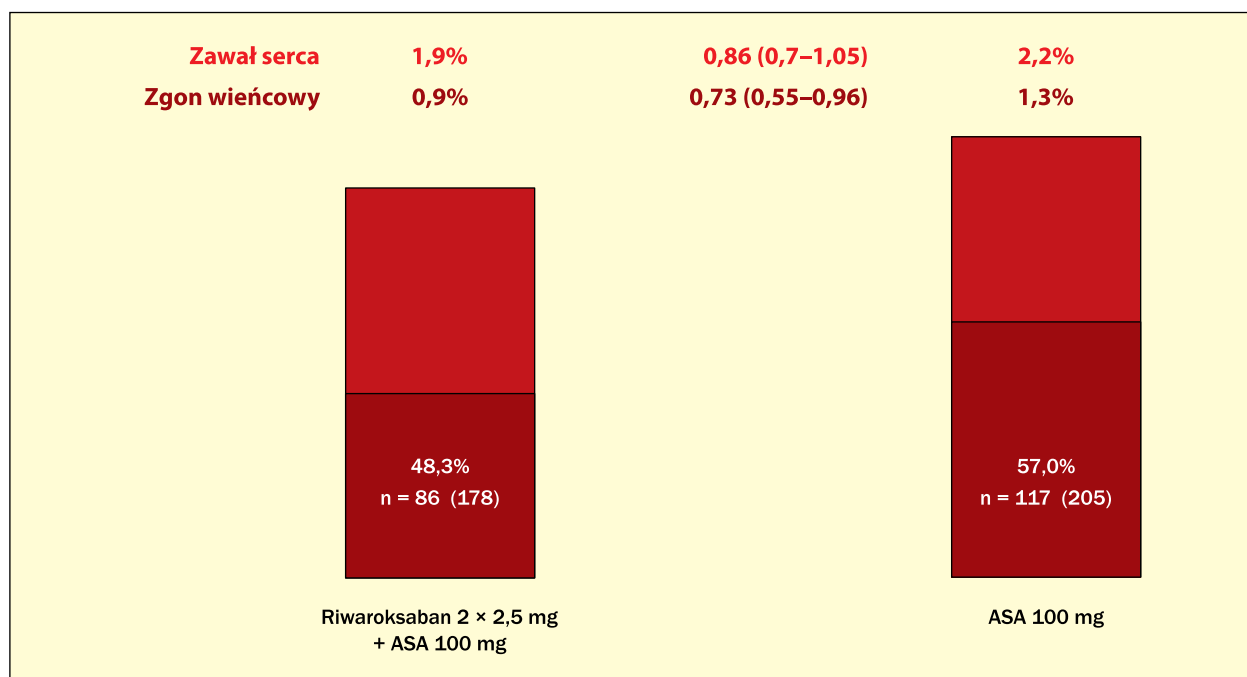
Parametr	REACH Registry n = 64 977/32 195	COMPASS SCAD n = 8313	COMPASS trial n = 9152
Czas obserwacji (lata)	4	2	2
Wiek (lata)	68,4 (58,4–78,4)	69 (65–73)	68,3 (60,4–76,2)
Kobiety/mężczyźni (%)	35/65	21/79	22,5/77,5
Choroba wieńcowa (%)	42,7*/59,4	100,0	91,0
Po zawale serca (%)	31,6*	68,0	62,0
PCI (%)	25,2*	60,0	–
CABG (%)	20,4*	33,0	–
Statyny (%)	77,1**	92,0	90,0
Inhibitory ACE/ARB (%)	69,4**	72,0	71,0
Beta-adrenolityki (%)	51,4**	74,0	70,0
Antagoniści wapnia (%)	37,9**	26,0	26,0
ASA (%)	56,0	100	100
Inny lek przeciwplateletowy	13,2	–	–
DAPT***	11,2	–	–
VKA/NOAC	12,6 (VKA)	100 (riwaroksaban 2 × 2,5 mg)	100 (riwaroksaban 2 × 2,5 mg)

*Choroba wieńcowa udokumentowana w wyjściowej charakterystyce populacji n = 64 977 [37]; **dane po 4 latach obserwacji n = 32 195 [36]; ***double therapy; podwójne leczenie przeciwplatetowe: kwas acetylosalicylowy (ASA, acetylsalicylic acid) + inny lek przeciwplatetowy; PCI (percutaneous coronary intervention) – angioplastyka wieńcowa; CABG (coronary artery bypass grafting) – pomostowanie aortalno-wieńcowe; ACE (angiotensin-converting enzyme) – konwertaza angiotensyny; ARB (angiotensin II AT₁ receptor blockers) – antagoniści receptora AT₁ dla angiotensyny II; DAPT (dual-antiplatelet therapy) – podwójna terapia przeciwplatetowa; VKA (vitamin K antagonist) – antagonisty witaminy K; NOAC (non-vitamin K antagonist oral anticoagulants) – leki przeciwkrzepliwe niebędące antagonistami witaminy K

**Rycina 3.** Porównanie odsetków śmiertelności sercowo-naczyniowej w REACH Registry [36] i badaniu COMPASS [1, 3] – cała populacja i pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową; M – dwa i więcej zmienionych miażdżycowo łożysk naczyniowych; S – pojedyncze zmienione miażdżycowo łożysko naczyniowe; CZ – tylko czynniki ryzyka bez epizodu niedokrwinnego

rycinie 4 przedstawiono powyższe zależności. Spośród 178 chorych z zawałem serca leczonych riwaroksabanem zgon wieńcowy zarejestrowano u 86 (48,3%). Podobne liczebności u leczonych ASA wynosiły 117/205 (57,0%).

Wnioskowanie o większej przeżywalności chorych w zawałe serca leczonych naczyniowymi dawkami riwaroksabanu z ASA w porównaniu z chorymi przyjmującymi tylko ASA wydaje się uzasadnione.

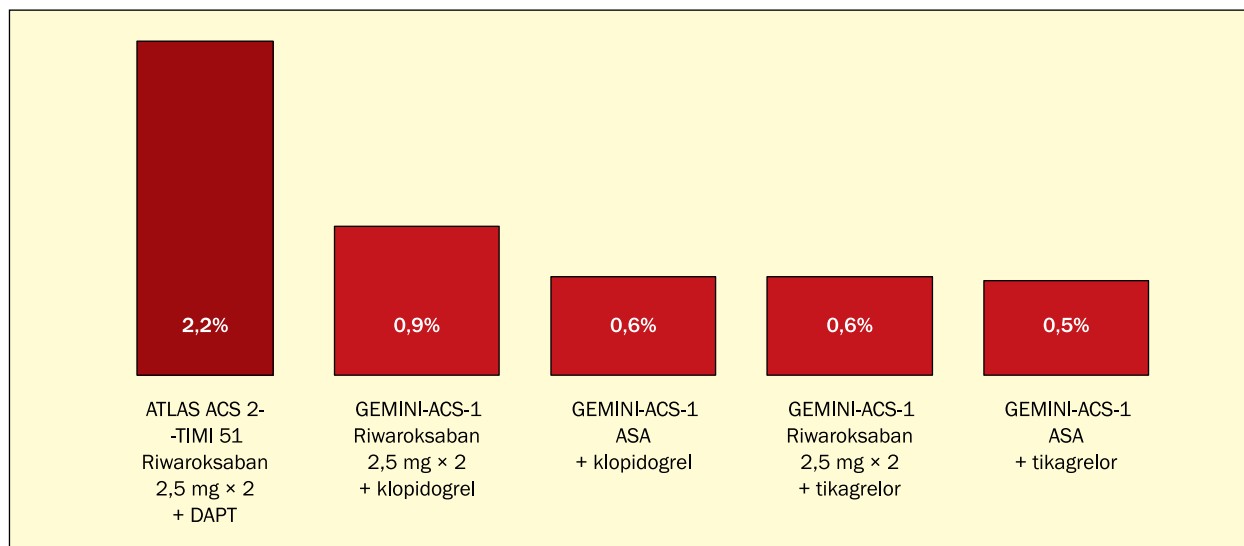


Rycina 4. Porównanie częstości występowania zawału zakończonego i niezakończonemu zgonem oraz zgonów wieńcowych u chorych ze stabilną chorobą wieńcową w badaniu COMPASS [1]; ASA (acetylsalicylic acid) – kwas acetylosalicylowy

Jak się wydaje, wiele pozytywnych efektów klinicznych zależy od dodatkowych (plejotropowych) mechanizmów leku niezwiązanych z blokadą kaskady krzepnięcia. Riwaroksaban hamuje specyficzne receptory aktywowane przez proteazy (PAR, *protease-activated receptors*). Receptory PAR 1 i 4 są zlokalizowane na płytkach, zaś receptory PAR 2 – w komórkach śródbłonna i te ostatnie mediuje wiele procesów zapalnych i miażdżycowych. Szczegółowy opis tych interakcji i wynikające zeń korzyści kliniczne przedstawiono w wielu obszernych opracowaniach [39–41]. Niewątpliwie ich znajomość pomaga zinterpretować zaskakujące efekty kliniczne, takie jak na przykład mniejsza redukcja deficytu neurologicznego i większa przeżywalność chorych po udarze niedokrwiennym [28, 42]. Interakcje między trombiną, czynnikiem Xa i receptorami PAR mogą usprawnić przepływ na poziomie mikrokrażenia. Tłumaczy to poprawę ukrwienia kończyn dolnych (ograniczenie liczby amputacji) [2]. Czy podobny mechanizm może zachodzić w mięśniu sercowym, powodując mniejszą śmiertelność w zawałach serca? Jednak w badaniu COMPASS monoterapia riwaroksabanem 2 razy 5,0 mg nie wykazała korzystnych efektów klinicznych? Może więc podprogowa dawka leku, szczególnie w połączeniu z ASA, jest kluczem do rozwinięcia mechanizmów plejotropowych? Taka interakcja miałaby szczególne znaczenie dla przewlekłego wieloletniego leczenia – zarówno w prewencji pierwotnej, jak i wtórnej – zdarzeń niedokrwiennych.

W grupie chorych ze SCAD leczonych naczyniowymi dawkami riwaroksabanu 2 razy 2,5 mg z ASA u 76% współistniało nadciśnienie tętnicze, u 37% – cukrzyca, a 67% paliło w przeszłości tytoń lub nadal pozostawali aktywnymi palaczami [3]. Zawał serca przeżyło 68% badanych, 60% było po angioplastyce balonowej (PCI), a 33% – po CABG (tab. 1). Ta populacja wysokiego ryzyka obejmowała chorych zarówno przed, jak i po zawałach serca, zarówno przed, jak i po rewaskularyzacji. Stosowane w chorobie niedokrwiennej serca optymalne leczenie farmakologiczne (OMT, *optimal medical treatment*) zawiera statynę, beta-adrenolityk, inhibitor ACE, antagonistę wapnia oraz lek przeciwplatek – z reguły ASA. Sprawdzone od wielu lat skład OMT jest powszechnie znany i akceptowany. Zwiększenie liczby tabletek w następstwie dodania do OMT naczyniowych dawek riwaroksabanu może jednak zniechęcić chorych do współpracy z lekarzem (*compliance, adherence*). Drastycznie pogarsza to wyniki leczenia, jednakże nieskuteczność antagonistów wapnia i ograniczona (do roku po zawałach) skuteczność beta-adrenolityków [43] pozwala wprowadzić w ich miejsce naczyniowe dawki riwaroksabanu. **Optymalne leczenie farmakologiczne, zawierające statynę, inhibitor ACE i riwaroksaban z ASA, ma mocniejsze uzasadnienie w medycynie opartej na dowodach naukowych (EBM, *evidence-based medicine*).**

Po implantacji stentu stosowanie riwaroksabanu modyfikuje strategię obowiązkowej DAPT. Jak powszechnie



Rycina 5. Porównanie częstości występowania zakrzepicy w stencie w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 [23] i GEMINI-ACS-1 [31]; DAPT (*dual-antiplatelet therapy*) – podwójna terapia przeciwplateletowa; ASA (*acetylsalicylic acid*) – kwas acetylosalicylowy

wiadomo, pierwszorzędowym celem DAPT jest zapobieżenie zakrzepicy w stencie (ST, *stent thrombosis*), zaś okres jej stosowania dla chorych ze SCAD zgodnie z obowiązującymi wytycznymi wynosi 6 miesięcy (w przypadku ACS 12 miesięcy). Optymalny czas jej stosowania jest przedmiotem nieustannej dyskusji. W wytycznych podkreśla się konieczność indywidualizacji leczenia opartego na ocenie ryzyka zdarzeń niedokrwiennych i powikłań krwotocznych. U chorych obciążonych podwyższonym ryzykiem powikłań krwotocznych stenty uwalniające lek (DES, *drug-eluting stent*) II generacji (ewerolimus, zotarolimus) pozwoliły skrócić DAPT do 3, a nawet 1 miesiąca [44–47]. Wprowadzenie stentów z ultracienkimi przesłami (60 μ) umożliwiło dalszą redukcję ST do poziomu 0,9%/rok [48, 49]. Warto zauważyć, że wartość ta jest nawet niższa od odsetków powikłań krwotocznych rejestrowanych w ciągu roku u chorych leczonych DAPT. Ponadto należy pamiętać, że poprawa techniki implantacji stentów (wysokie ciśnienia, kontrola IVUS, OCT) prowadzi do dalszego obniżenia ryzyka ST. Osiągnięcia te spowodowały elastyczniejsze podejście do leczenia przeciwzakrzepowego w prewencji ST. Badania COMPASS nie zaplanowano do oceny występowania ST. Interesujące jest jednak postępowanie lekarzy u chorych, którym w trakcie 2-letniej obserwacji implantowano stent. Badacze zaproponowali dwie możliwości; pozostać na lekach przydzielonych w ramach randomizacji albo po odstawieniu riwaroksabanu włączyć DAPT na czas przewidziany w obowiązujących wytycznych. Po tym okresie ponownie wracano do riwaroksabanu. W grupie leczonej riwaroksabanem 2 razy 2,5 mg z ASA w dawce 100 mg na 358 chorych z wszczepionym stentem u 344 przerwano leczenie i włączono DAPT, jedynie u 14 (4%) nie zmieniono

leczenia. Widać, że nie zaproponowano strategii z badania ATLAS ACS 2-TIMI 51. Badanie COMPASS rozpoczęło się w marcu 2013 i trwało do maja 2016, zaś wytyczne, w których rekomenduje się możliwość takiej strategii, ukazały się w sierpniu 2014 roku. Również nie znano jeszcze wyników równoległe toczącego się badania GEMINI (kwiecień 2015–październik 2016) [30, 31]. Co o ST wiadomo z obu tych badań? W badaniu ATLAS ACS 2-TIMI 51 TT (riwaroksaban 2 x 2,5 mg + DAPT) w porównaniu z DAPT zmniejszała częstość ST: 2,2% w porównaniu z 2,9%; $p < 0,02$, HR 0,65 (95% CI 0,45–0,94) [23]. Jednak u chorych obarczonych wysokim ryzykiem powikłań krwotocznych stosowanie TT może być kłopotliwe. Nie rezygnując więc z riwaroksabanu, można zastosować DAT, tj. połączenie „naczyniowych” dawek leku z klopidogrelem lub tikagrelor. Doświadczenia z badania GEMINI-ACS wskazują na taką możliwość. W trakcie 326 dni obserwacji pewną, prawdopodobną i możliwą ST obserwowano w grupach leczonej riwaroksabanem i leczonej ASA na tym samym poziomie 1,1% w porównaniu z 1,1%. Na rycinie 5 zestawiono odsetki ST w badaniach ATLAS ACS 2-TIMI 51 i GEMINI-ACS, w tym ostatnim uwzględniając podział na podgrupy leczonych klopidogrelem lub tikagrelor. Wszystkie wynoszą poniżej 1,0% i nie różnią się istotnie. Przypomnijmy, że na rycinie 2 zestawiono duże powikłania krwotoczne w tych samych subpopulacjach chorych. Porównując wartości z obu rycin, można wnioskować, że **DAT oparta na „naczyniowych” dawkach riwaroksabanu i leku z grupy P2Y₁₂ w prewencji ST jest równie skuteczna i bezpieczna jak klasyczna DAPT.**

Nowa jakość po wprowadzeniu riwaroksabanu do standardu terapeutycznego choroby niedokrwiennej serca

(OMT) może znacząco zmienić obraz kliniczny, przebieg i rokowanie. Moje osobiste oczekiwania ogniskują się wokół trzech grup chorych:

1. szczególną populację stanowią pacjenci z niekrytycznymi (40–70%) zmianami przewężającymi światło tętnicy wieńcowej, nierzadko potwierdzonymi w badaniu cząstkowej rezerwy wieńcowej (FFR, *fractional flow reserve*). W badaniach klinicznych i dużych rejestrach dowiedziono, że progresja tych „zmian granicznych” potrafi być zaskakująco szybka i przewężenia te istotnie zwiększają ryzyko zgonu i zawału serca [50, 51]. Chorzy (niestety często i lekarze kierujący) poinformowani o braku konieczności implantacji stentu zaniebują stosowanie OMT. Co więcej, u wielu chorych ta informacja powoduje zaskakujące zmniejszenie bólów dławicowych [52]. „Fałszywe” przekonanie o braku zagrożenia powoduje, że niemały odsetek (1/2 chorych po 2 lub większej liczbie koronarografii) chorych po 3,5 roku od pierwszego badania wraca do szpitala z objawami ACS [53]. Z patofizjologicznego punktu widzenia dodanie riwaroksabanu w dawce 2,5 mg do statyny (stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości [LDL, *low-density lipoprotein*] < 70 mg/dl), inhibitora ACE i ASA wydaje się najbardziej uzasadnionym postępowaniem terapeutycznym;
2. wyniki badania COMPASS [1] dowodzą, że skuteczność leczenia zwiększa się w miarę wzrostu liczby zmienionych miażdżycowo łożysk naczyniowych — na przykład w przypadku tylko choroby niedokrwiennej serca riwaroksaban zmniejszał względną redukcję złożonego punktu końcowego (MACE) o 23%. Gdy choroba niedokrwienności serca współistnieje z miażdżycą tętnic kończyn dolnych, to obniżenie ryzyka wzrasta do 33%. Nie towarzyszy temu wzrost ryzyka powikłań krwotocznych. Ta zależność sprawia, że chorzy na cukrzycę powinni być szczególnymi beneficjentami „naczyniowych” dawek riwaroksabanu. W badaniu COMPASS redukcja ryzyka

MACE u chorych na cukrzycę (bez uwzględnienia liczby miażdżycowo zmienionych łożysk naczyniowych) była większa niż u osób bez cukrzycy: 28% w porównaniu z 23%. U chorych na cukrzycę nie obserwowano istotnego wzrostu ryzyka powikłań krwotocznych;

3. trudno nie wspomnieć o szczególnej postaci SCAD, dławicy „opornej” na leczenie. Od 20% do 40% chorych po skutecznej rewaskularyzacji nadal zgłasza dolegliwości dławicowe [54–56]. Tylko u około 8% można je wiązać z obecnością restenoz w stencie [57]. Chorzy z „oporną” na leczenie dławicą piersiową stanowią trudny problem kliniczny, bowiem powtórne rewaskularyzacje rzadko zmniejszają dolegliwości, a klasyczne leki OMT nie zawsze gwarantują poprawę. Patogeneza bólu dławicowego jest złożona i w znacznym stopniu zależy od czynników regulujących mikrokążenie wieńcowe. Riwaroksaban, ze względu na zapobieganie generowaniu skrzeplin na erodujących płytkach miażdżycowych oraz unikalne własności pleiotropowe, może — podobnie jak w obrębie niedokrwionych kończyn dolnych — poprawić funkcję mikrokążenia wieńcowego, zmniejszyć niedokrwienie i zredukować częstość występowania bólów dławicowych. Powyższa hipoteza nie ma potwierdzenia w badaniach EBM, ale jest wystarczająco atrakcyjna, aby ją przetestować w obserwacjach klinicznych.

Otwartą kwestią pozostaje czas stosowania leku. Badanie COMPASS, z powodu jednoznacznie korzystnego działania riwaroksabanu, decyzją komitetu sterującego przedwcześnie przerwano. Miażdżyca należy do chorób towarzyszących nam przez całe życie, zatem lek winien być stosowany tak długo, jak to możliwe. Sądzę również, że niebawem pojawi się wiele analiz służących porównaniu wyników badań COMPASS [1], PEGASSUS [58] i THEMIS [59]. Perspektywa łączenia riwaroksabanu z silnym lekiem przeciwplatekciowym (tikagrelor) staje się coraz bardziej interesująca. W badaniu GEMINI-ACS-1 [31] wykonano kolejny krok do przodu.

Abstract

Publication of COMPASS trial in 2017 opened up new possibilities for treatment of patients with chronic coronary syndrome (CCS). Rivaroxaban 2,5 mg twice daily plus (ASA, acetylsalicylic acid) 100 mg compared with ASA 100 mg alone reduced the primary outcome (composite of cardiovascular death, stroke or myocardial infarction) from 5.4% to 4.1% ($p < 0.001$). These unquestionable benefits were accompanied with a slight increase in bleeding complication (major and minor bleeding) in the rivaroxaban-plus-ASA group – 1.9% versus 3.1% ($p < 0.001$), wherein no significant difference with the ASA-alone group was noted in the rate of severe bleeding complications, including fatal bleeding, intracranial bleeding or bleeding into other critical organ. The COMPASS trial overcomes several many years' attempts to combine antithrombotic treatment (warfarin, acenocumarol) and ASA in patients with stable coronary artery disease. The studies, despite a significant reduction of cardiovascular events (MACE) are not recommended in the treatment of ischaemic disease due to unacceptable high rate of bleeding complications. According to COMPASS trial results in patients with CCS, the optimal treatment (OMT, optimal medical treatment) should include statin, angiotensin-converting enzyme inhibitors and ASA, along with rivaroxaban 2,5 mg twice daily. In patients after stent implantation dual-antithrombotic therapy (DAT) including vascular dose of rivaroxaban and a P2Y₁₂ inhibitor (DAT) in the prevention of stent thrombosis, is as effective and safe as classic dual-antiplatelet therapy (DAPT). A new quality after introduction of rivaroxaban to the treatment of CCS may be particularly useful in patients with noncritical changes in coronary arteries (40–70%), co-existing diabetes and angina „resistant” to pharmacotherapy and revascularisation.

Key words: rivaroxaban, vascular dose, chronic coronary syndrome

Piśmiennictwo

1. Eikelboom JW, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(14): 1319–1330, doi: [10.1056/nejmoa1709118](https://doi.org/10.1056/nejmoa1709118).
2. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 391(10117): 219–229, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1), indexed in Pubmed: [29132880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132880/).
3. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, 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(10117): 205–218, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)32458-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32458-3), indexed in Pubmed: [29132879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29132879/).
4. Timmis AD. Plaque stabilisation in acute coronary syndromes: clinical considerations. *Heart*. 2003; 89(10): 1268–1272, doi: [10.1136/heart.89.10.1268](https://doi.org/10.1136/heart.89.10.1268), indexed in Pubmed: [12975445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12975445/).
5. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation*. 2010; 108(14): 1664–1672, doi: [10.1161/CIR.0000087480.94275.97](https://doi.org/10.1161/CIR.0000087480.94275.97), indexed in Pubmed: [14530185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14530185/).
6. Torrado J, Buckley L, Durán A, et al. Restenosis, stent thrombosis, and bleeding complications: navigating between Scylla and Charybdis. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(15): 1676–1695, doi: [10.1016/j.jacc.2018.02.023](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.023), indexed in Pubmed: [29650125](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29650125/).
7. Kramer MCA, Rittersma SZH, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55(2): 122–132, doi: [10.1016/j.jacc.2009.09.007](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.09.007), indexed in Pubmed: [19818571](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19818571/).
8. Lavoie AJ, Bayturan O, Uno K, et al. Plaque progression in coronary arteries with minimal luminal obstruction in intravascular ultrasound and atherosclerosis trials. *Am J Cardiol*. 2010; 105(12): 1679–1683, doi: [10.1016/j.amjcard.2010.01.345](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.01.345), indexed in Pubmed: [20538114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20538114/).
9. Takano M, Inami S, Ishibashi F, et al. Angioscopic follow-up study of coronary ruptured plaques in nonculprit lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(5): 652–658, doi: [10.1016/j.jacc.2004.09.077](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.09.077), indexed in Pubmed: [15734606](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15734606/).
10. Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE, et al. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*. 1979; 301(2): 61–68, doi: [10.1056/NEJM197907123010201](https://doi.org/10.1056/NEJM197907123010201), indexed in Pubmed: [449946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/449946/).
11. Tonascia J, Gordis L, Schmerler H. Retrospective evidence favoring use of anticoagulants for myocardial infarctions. *N Engl J Med*. 1975; 292(26): 1362–1366, doi: [10.1056/NEJM197506262922602](https://doi.org/10.1056/NEJM197506262922602), indexed in Pubmed: [1138163](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1138163/).
12. Modan B, Shani M, Schor S, et al. Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. *N Engl J Med*. 1975; 292(26): 1359–1362, doi: [10.1056/NEJM197506262922601](https://doi.org/10.1056/NEJM197506262922601), indexed in Pubmed: [1138162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1138162/).
13. A double-blind trial to assess long-term oral anticoagulant therapy in elderly patients after myocardial infarction. Report of the Sixty Plus Reinfarction Study Research Group. *Lancet*. 1980; 2(8202): 989–994, indexed in Pubmed: [6107674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6107674/).
14. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1990; 323(3): 147–152, doi: [10.1056/NEJM199007193230302](https://doi.org/10.1056/NEJM199007193230302), indexed in Pubmed: [2194126](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2194126/).
15. Meade TW, Miller GJ. Combined use of aspirin and warfarin in primary prevention of ischemic heart disease in men at high risk. *Am J Cardiol*. 1995; 75(6): 23B–26B, doi: [10.1016/0002-9149\(95\)80006-e](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80006-e), indexed in Pubmed: [7863967](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863967/).

16. Smith PJ, Hurlen M, Abdelnoor M, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347(13): 969–974, doi: [10.1056/NEJMoa020496](#), indexed in Pubmed: [12324552](#).
17. MacCallum PK, Brennan PJ, Meade TW, et al. Low-dose warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischemic heart disease. *Am J Cardiol.* 1990; 65(6): 7C–711C, doi: [10.1016/0002-9149\(90\)90108-d](#), indexed in Pubmed: [2405628](#).
18. Meade TW, Wilkes HC, Stirling Y, et al. Randomized controlled trial of low dose warfarin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at high risk: design and pilot study. *Eur Heart J.* 1988; 9(8): 836–843, doi: [10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062576](#), indexed in Pubmed: [3053176](#).
19. Williams MJ, Morison IM, Parker JH, et al. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30(2): 364–369, doi: [10.1016/s0735-1097\(97\)00153-8](#), indexed in Pubmed: [9247506](#).
20. Husted SE, Ziegler BK, Kher A. Long-term anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006; 27(8): 913–919, doi: [10.1093/eurheartj/ehi714](#), indexed in Pubmed: [16401675](#).
21. Anand SS, Yusuf S, Xie C, et al. Warfarin Antiplatelet Vascular Evaluation Trial Investigators. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 217–227, doi: [10.1056/NEJMoa065959](#), indexed in Pubmed: [17634457](#).
22. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. 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(9683): 29–38, doi: [10.1016/S0140-6736\(09\)60738-8](#), indexed in Pubmed: [19539361](#).
23. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD, et al. ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012; 366(1): 9–19, doi: [10.1056/NEJMoa1112277](#), indexed in Pubmed: [22077192](#).
24. Krantz MJ, Kaul S. The ATLAS ACS 2–TIMI 51 trial and the burden of missing data. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(9): 777–781, doi: [10.1016/j.jacc.2013.05.024](#), indexed in Pubmed: [23747777](#).
25. Windecker S, Kolh P P, Alfonso F, et al. [2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization]. [Article in Polish]. *Kardiol Pol.* 2014; 72(12): 1253–1279, doi: [10.5603/KP.2014.0224](#), indexed in Pubmed: [25524605](#).
26. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019; 40(2): 87–165, doi: [10.1093/eurheartj/ehy394](#), indexed in Pubmed: [30165437](#).
27. Gibson CM, Levitan B, Gibson WJ, et al. Fatal or irreversible bleeding and ischemic events with rivaroxaban in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72(2): 129–136, doi: [10.1016/j.jacc.2018.04.055](#), indexed in Pubmed: [29976285](#).
28. Daaboul Y, Korjian S, Plotnikov AN, et al. Rivaroxaban and post-stroke neurological outcomes in patients with acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(9): 1048–1049, doi: [10.1016/j.jacc.2017.12.045](#), indexed in Pubmed: [29495985](#).
29. Chiarito M, Cao D, Cannata F, et al. Direct oral anticoagulants in addition to antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2018; 3(3): 234–241, doi: [10.1001/jamacardio.2017.5306](#), indexed in Pubmed: [29417147](#).
30. Povsic TJ, Roe MT, Ohman EM, et al. A randomized trial to compare the safety of rivaroxaban vs aspirin in addition to either clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome: the design of the GEMINI-ACS-1 phase II study. *Am Heart J.* 2016; 174: 120–128, doi: [10.1016/j.ahj.2016.01.004](#), indexed in Pubmed: [26995378](#).
31. Ohman EM, Roe MT, Steg PG, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2017; 389(10081): 1799–1808, doi: [10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](#), indexed in Pubmed: [28325638](#).
32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2019, doi: [10.1093/eurheartj/ehz425](#), indexed in Pubmed: [31504439](#).
33. Sharma M, Hart RG, Smith EE, 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(8): 1027–1035, doi: [10.1016/j.cjca.2017.06.001](#), indexed in Pubmed: [28754388](#).
34. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000; 342(3): 145–153, doi: [10.1056/NEJM200001203420301](#), indexed in Pubmed: [10639539](#).
35. Fox KM. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003; 362(9386): 782–788, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14286-9](#), indexed in Pubmed: [13678872](#).
36. Bhatt D, Eagle K, Ohman M, et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010; 304(12): 1350–1357, doi: [10.1001/jama.2010.1322](#), indexed in Pubmed: [20805624](#).
37. Smolderen KG, Bell A, Lei Y, et al. REACH registry investigators, REACH Registry Investigators, REACH Registry Investigators. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA.* 2007; 297(11): 1197–1206, doi: [10.1001/jama.297.11.1197](#), indexed in Pubmed: [17374814](#).
38. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, et al. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J.* 2009; 30(19): 2318–2326, doi: [10.1093/eurheartj/ehp355](#), indexed in Pubmed: [19720633](#).
39. Platek A, Szymański F. [Rivaroxaban – a new pleiotropic drug with broad action spectrum]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyn.* 2019; 16(1): DOI:10.5603/ChSiN.2019.0003. 2019; 16(1): 34–40, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0003](#).
40. Filipiak K. [The commentary. Pleiotropic – what does it mean and does this term also apply to rivaroxaban?]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyn.* 2019; 16(1): 41–44, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0.0004](#).
41. Barylski M, Mamcarz A, Siebert J. [A new antithrombotic paradigm in the treatment of atherosclerotic diseases Expert group consensus endorsed the Polish Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy on the place of rivaroxaban in the treatment of stable coronary disease or symptomatic peripheral artery disease]. [Article in Polish]. *Choroby Serca i Naczyn.* 2019; 16(1): 1–16, doi: [10.5603/ChSiN.2019.0002](#).

42. Chen Bo, Cheng Q, Yang K, et al. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke*. 2010; 41(10): 2348–2352, doi: [10.1161/STROKEAHA.110.584920](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584920), indexed in Pubmed: [20705928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20705928/).
43. Sorbets E, Steg PG, Young R, et al. CLARIFY investigators. β -blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *Eur Heart J*. 2019; 40(18): 1399–1407, doi: [10.1093/eurheartj/ehy811](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy811).
44. Palmerini T, Sangiorgi D, Valgimigli M, et al. Short- versus long-term dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: an individual patient data pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(11): 1092–1102, doi: [10.1016/j.jacc.2014.12.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.046), indexed in Pubmed: [25790880](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25790880/).
45. Palmerini T, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9824): 1393–1402, doi: [10.1016/S0140-6736\(12\)60324-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60324-9), indexed in Pubmed: [22445239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22445239/).
46. Sen H, Lam M, Löwik M, et al. Clinical events and patient-reported chest pain in all-comers treated with resolute integrity and promus element stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2015; 8(7): 889–899, doi: [10.1016/j.jcin.2015.01.033](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2015.01.033).
47. Giustino G, Baber U, Sartori S, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(13): 1298–1310, doi: [10.1016/j.jacc.2015.01.039](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.039), indexed in Pubmed: [25681754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25681754/).
48. Bangalore S, Toklu B, Patel N, et al. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation*. 2018; 138(20): 2216–2226, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034456](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034456), indexed in Pubmed: [29945934](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945934/).
49. Zamman A, Kogame N, Chang C, et al. Safety and efficacy of a sirolimus-eluting coronary stent with ultra-thin strut for treatment of atherosclerotic lesions (TALENT): a prospective multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10175): 987–997, doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)32467-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32467-X).
50. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA*. 2014; 312(17): 1754–1763, doi: [10.1001/jama.2014.14681](https://doi.org/10.1001/jama.2014.14681), indexed in Pubmed: [25369489](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25369489/).
51. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 364(3): 226–235, doi: [10.1056/NEJMoa1002358](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002358), indexed in Pubmed: [21247313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247313/).
52. Rajkumar CA, Nijjer SS, Cole GD, et al. 'Faith healing' and 'subtraction anxiety' in unblinded trials of procedures: lessons from DEFER and FAME-2 for end points in the ISCHEMIA trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018; 11(3): e004665, doi: [10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.004665), indexed in Pubmed: [29530888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530888/).
53. Hiczkiewicz J. Analiza wybranych czynników wpływających na kolejne interwencje wieńcowe u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca. Doświadczenia Oddziału KardiologicznonWielospecjalistycznego Szpitala SP ZOZ w Nowej Soli. Rozprawa habilitacyjna . Wydawnictwo UMP, Poznań 2019.
54. Weintraub WS, Boden WE, Zhang Z, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program No. 424 (COURAGE Trial) Investigators and Study Coordinators, COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(7): 677–687, doi: [10.1056/NEJMoa072771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072771), indexed in Pubmed: [18703470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18703470/).
55. Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. FREEDOM Trial Investigators. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(15): 1581–1590, doi: [10.1001/jama.2013.279208](https://doi.org/10.1001/jama.2013.279208), indexed in Pubmed: [24129463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24129463/).
56. Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(11): 951–956, doi: [10.1016/j.jacc.2012.02.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082), indexed in Pubmed: [22954239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22954239/).
57. Huqi A, Morrone D, Guarini G, et al. Stress testing after complete and successful coronary revascularization. *Can J Cardiol*. 2016; 32(8): 986.e23–986.e29, doi: [10.1016/j.cjca.2015.12.025](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.12.025), indexed in Pubmed [27038505](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038505/).
58. 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, doi: [DOI: 10.1056/NEJMoa1500857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857).
59. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al. for the THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1309–1320, doi: [10.1056/NEJMoa1908077](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077).