

IMPIEGO A LUNGO TERMINE DEI NAO NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: RAZIONALE E DATI CLINICI

M. Lettino

IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano.

Negli ultimi dieci anni sono stati fatti grandi progressi nel trattamento delle Sindromi Coronariche Acute (SCA), con un netto miglioramento della prognosi a breve termine. Una ridotta morbilità e mortalità intra-ospedaliera e a breve distanza dalla fase acuta sono state raggiunte grazie all'evoluzione della diagnostica e all'istituzione delle reti per individuare precocemente i pazienti meritevoli di un trattamento ripercussivo meccanico, l'utilizzo esteso e intensivo della terapia antitrombotica, la stratificazione del rischio di ogni singolo individuo, sia sul versante ischemico che su quello emorragico, con conseguente personalizzazione della terapia, e l'avanzamento della tecnologia. Il trattamento a lungo termine si avvale oggi di statine, beta-bloccanti, farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina e antiaggreganti piastrinici: ciò nonostante, la probabilità di manifestare una recidiva di eventi cardiovascolari maggiori o di morire per una patologia cardiovascolare rimane ancora alta a distanza di 6 mesi-un anno.

A conferma di ciò, vale la pena citare i dati del registro GRACE, che ha arruolato una vasta coorte di pazienti con SCA reclutati in molti paesi del mondo, e ne ha descritto le caratteristiche di base, i trattamenti attuati durante la fase acuta e i principali eventi al follow-up. La coorte belga e britannica di questa popolazione, per un totale di 3.721 soggetti, è stata seguita fino a 5 e 10 anni dal primo ricovero, rilevando una mortalità a lungo termine del 19.8%, con un tasso di recidiva di Infarto Miocardico (IM) del 9.3%, dell'occorrenza di stroke del 7.7% e di nuove rivascolarizzazioni coronariche del 17%¹.

Trattandosi di eventi correlati all'evoluzione dell'aterotrombosi, è ragionevole ipotizzare che un potenziamento della terapia antitrombotica nella fase post-acuta possa ridurre ulteriormente questi numeri e offrire vantaggi soprattutto nei soggetti a rischio ischemico elevato.

È in quest'ottica che si è pensato di associare un anticoagulante orale alla terapia con antiaggreganti piastrinici, e lo si è sperimentato sia con la tera-

pia anticoagulante tradizionale (inibitori della vitamina K o VKA) che con i nuovi inibitori diretti della trombina o del fattore Xa (NAO).

VKA e SCA

L'associazione di inibitori della vitamina K all'aspirina nella prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari maggiori è stata sperimentata in passato in diverse popolazioni di pazienti con un primo evento coronarico acuto. Il razionale all'impiego dei due farmaci nasceva dalla considerazione che, benché gli eventi aterotrombotici fossero in larga misura legati ad una persistente attivazione piastrinica, anche la trombina potesse esercitare un ruolo chiave nel perpetuare l'attivazione del sistema emo-coagulativo, ipotesi formulata sull'osservazione che alti livelli di trombina, a distanza dalla fase acuta, erano risultati associati ad una maggiore probabilità di recidive ischemiche². Diversi trial clinici hanno confrontato la sola terapia antiaggregante con la terapia con warfarin o con l'associazione di warfarin + aspirina. Uno fra tutti è stato lo studio WARIS II, nel quale sono stati arruolati 3.630 pazienti con infarto miocardico acuto, randomizzati all'assunzione di warfarin ad alta intensità di anticoagulazione (INR target compreso tra 2.8 e 4.2), di warfarin + aspirina (INR target compreso fra 2 e 2.5), con un livello di anticoagulazione molto più contenuto, o della sola aspirina. I pazienti trattati con l'anticoagulante orale hanno mostrato nel follow-up una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di morte, infarto non fatale o stroke, indipendentemente dall'associazione o meno con aspirina, al prezzo di un incremento rilevante delle emorragie maggiori non fatali, anche in questo caso sia nel braccio con il solo warfarin che in quello con l'associazione di warfarin + aspirina³.

I benefici dell'associazione di warfarin + aspirina sono stati confrontati con quelli della sola aspirina in una metanalisi del 2006, rivalutando i dati di 25.307 pazienti arruolati in 14 trial clinici internazionali, con un follow-up medio compreso fra 3 mesi e 5 anni, e con l'inclusione sia di quelli nei quali era stato assicurato un livello adeguato di anticoagulazione (INR >2) che di quelli nei quali il livello di anticoagulazione poteva essere molto basso o addirittura non monitorizzato⁴. Un reale beneficio in termini di riduzione dell'endpoint combinato di morte per tutte le cause, infarto non fatale e stroke cardio-embolico non fatale è stato dimostrato solo per i trial randomizzati che avevano previsto un'adeguata anticoagulazione da parte del warfarin, mentre non si rilevava alcun vantaggio nell'associazione dei VKA a dosi sostanzialmente sub-terapeutiche. In entrambi i casi, il warfarin restava però associato ad un incremento statisticamente significativo dei sanguinamenti maggiori globali, nonostante numeri sempre tendenzialmente molto bassi per quelli intracranici (OR 3.02, 95% IC, 0.61-15.02, P = 0.18). Benché non si trattasse ancora di popolazioni di pazienti sistematicamente trattati con la doppia antiaggregazione, i risultati della meta analisi hanno indotto gli autori a concludere per l'opportunità di pianificare una anticoagulazione a lungo termine associata alla terapia antiaggregante esclusivamente nei pazienti a maggior profilo di rischio ischemico e solo se praticabile un rigido monitoraggio del trattamento con VKA, allo scopo di rimanere ai livelli più bassi di anticoagulazione efficace. Va da sé che l'impatto dell'associazione con la somministrazione cronica di due antiplastrinici (aspirina + clopidogrel) avrebbe reso impraticabile un

uso estensivo degli anticoagulanti convenzionali a causa di un ancor più rilevante aumento dei sanguinamenti maggiori e che questo sarebbe diventato ancora più proibitivo quando uno degli antiaggreganti fosse stato prasugrel o ticagrelor.

Cosa cambia con l'avvento dei NAO

L'avvento dei Nuovi Anticoagulanti Orali nel mondo della Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) è avvenuto dopo la pubblicazione dei trial registrativi di fase III, che li hanno confrontati con warfarin allo scopo di documentarne la non inferiorità nella prevenzione dello stroke cardioembolico e dell'embolismo sistemico. Prima del loro arrivo, un inibitore diretto della trombina, lo ximelagatran, aveva dimostrato di essere all'altezza dell'anticoagulante convenzionale nei pazienti con FANV, associandosi sfortunatamente ad una tossicità epatica che non era stata ritenuta accettabile dallo stesso produttore, tanto da bloccare ogni programma di sviluppo del farmaco⁵. Ximelagatran era stato sperimentato anche nei pazienti con SCA all'interno dello studio ESTEEM, che aveva arruolato 1.883 soggetti con un recente infarto miocardico, randomizzandoli a diverse posologie del farmaco o a placebo in aggiunta alla terapia orale con acido acetilsalicilico⁶.

Il farmaco aveva determinato una riduzione significativa degli eventi ischemici, senza relazione dose-risposta con le diverse posologie sperimentate, associandosi ad un numero limitato di sanguinamenti maggiori, che non raggiungevano la significatività statistica.

Nel corso degli anni duemila, nel contesto della prevenzione secondaria, quattro NAO venivano confrontati con placebo in studi di fase II, in aggiunta alla doppia antiaggregazione, in una popolazione di pazienti che si presentavano sia con infarto associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) che con SCA ad ST non sopraslivellato (NSTEMI). Nella tabella I sono riportate le principali caratteristiche di tali trial.

Tabella I - Caratteristiche principali dei trial di fase II effettuati con alcuni dei NAO.

	<i>Dabigatran</i>	<i>Rivaroxaban</i>	<i>Apixaban</i>	<i>Darexaban</i>
Trial	RE-DEEM	ATLAS	APPRAISE	RUBY-1
N. pazienti	1.861	3.941	1.715	1.279
STEMI/NSTEMI (% della SCA)	60/40	52/48	61-67/33-39	71/29
DAPT % pts	99	100 (in uno degli stratum, 0 nell'altro)	76	97
Mesi di terapia	6	6	6	6
Dosaggio	50-150x2	5-20 x 1	10-20x1/ 2.5-10x2	10-60x1/ 5-30x2

DAPT = doppia antiaggregazione

Lo studio RE-DEEM ha arruolato i pazienti entro 14 giorni da una sindrome coronarica acuta STEMI o NSTEMI ⁷, selezionando soggetti con un profilo di rischio cardiovascolare elevato per età avanzata, insufficienza renale, concomitante scompenso cardiaco, storia clinica positiva per altro infarto acuto o impraticabilità delle procedure di rivascularizzazione. Benché lo studio non abbia avuto la potenza statistica per valutare l'efficacia di dabigatran, inibitore diretto della trombina, associato alla doppia antiaggregazione (DAPT) versus la DAPT da sola, è stata rilevata una riduzione numerica del numero di eventi ischemici nei pazienti che hanno ricevuto una dose del farmaco di 110 o 150 mg x 2 al dì, analoga a quella sperimentata nella fibrillazione atriale, anche se le stesse dosi hanno provocato un incremento rilevante dei sanguinamenti maggiori, soprattutto a carico dell'apparato gastrointestinale. Tutto ciò ha scoraggiato la programmazione di uno studio di fase III e dabigatran non sembra al momento candidato ad esercitare un ruolo nella prevenzione secondaria dei pazienti con SCA.

Anche nello studio RUBY-1 sono stati inclusi pazienti con una recente sindrome coronarica acuta e qualche fattore di rischio aggiuntivo per complicanze ischemiche a breve e medio termine. I pazienti assegnati a darexaban, un inibitore diretto del fattore Xa, hanno manifestato un incremento dose-dipendente delle emorragie maggiori, statisticamente significativo rispetto alla sola doppia antiaggregazione, benché non sia stato riportato un eccesso di emorragie intracraniche o fatali ⁸. Sfortunatamente, forse anche per il piccolo numero di soggetti arruolati, non si è vista alcuna riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori, bensì un aumento numerico degli eventi ai dosaggi più alti del farmaco in studio, e addirittura un maggior numero di trombosi di stent rispetto al placebo. Anche in questo caso non è stato pianificato ad oggi nessuno studio di fase III.

Solo apixaban e rivaroxaban, anch'essi inibitori diretti del fattore Xa, sono passati dalla fase II alla fase III, nonostante un diverso esito finale delle due sperimentazioni. Il primo è stato inizialmente testato nello studio AP-PRAISE, che ha arruolato 1.715 pazienti con recente SCA e almeno un fattore di rischio per un'elevata probabilità di recidive, come: l'età maggiore o uguale a 65 anni, il diabete, lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale, un incremento rilevante degli enzimi miocardio-specifici o una pregressa o concomitante manifestazione di aterotrombosi, anche in distretti vascolari diversi dall'albero coronarico ⁹. Nel corso della sperimentazione, i due bracci di randomizzazione che prevedevano le dosi maggiori di farmaco sono stati interrotti per eccesso di sanguinamento, proseguendo con quelli che prevedevano una posologia del preparato attivo quantitativamente sovrapponibile alle due dosi di apixaban utilizzate nei pazienti con FANV. Al termine del follow-up, i pazienti assegnati all'anticoagulante hanno manifestato un aumento statisticamente rilevante dei sanguinamenti maggiori e di quelli non maggiori ma clinicamente rilevanti, a fronte comunque di una riduzione degli eventi cardiaci avversi come la morte cardiovascolare, l'ischemia miocardica grave ricorrente, l'infarto e lo stroke.

Lo studio ATLAS – ACS TIMI 46, infine, ha sperimentato rivaroxaban in un'ampia popolazione di pazienti con SCA, la più ampia di tutti i trial di fase II con i nuovi anticoagulanti orali ¹⁰. Alle dosi più basse del farmaco si è associato un minor numero di eventi cardiovascolari come la morte, l'infarto e

lo stroke, insieme ad un incremento ancora accettabile dei sanguinamenti maggiori, decisamente proibitivo alle dosi più alte, generando per le dosi più contenute un beneficio clinico netto, che ha guidato la sperimentazione di fase III.

La sperimentazione di fase III. Lo studio APPRAISE 2

APPRAISE 2 è uno studio clinico di fase III, randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 7.392 pazienti con SCA, reclutati in 39 paesi del mondo¹¹. Tra i requisiti richiesti per poter entrare nella randomizzazione si ricordano: una storia di pregresso IM o stroke e la presenza di insufficienza ventricolare sinistra o di insufficienza renale. Una grossa proporzione di pazienti non è stata sottoposta a rivascularizzazione coronarica e oltre una metà di essi ha presentato almeno 3 o più caratteristiche di alto rischio ischemico definite dal protocollo.

Lo studio avrebbe in realtà dovuto arruolare un numero maggiore di soggetti, ma è stato prematuramente interrotto per un eccesso di sanguinamento nel braccio attivo trattato con apixaban, senza che si apprezzasse al follow-up medio di 240 giorni alcun beneficio in termini di prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari avversi maggiori inclusi nell'endpoint primario e secondario. Tra i sanguinamenti maggiori si rilevava, infine, un incremento statisticamente significativo di quelli intracranici e di quelli fatali nel braccio apixaban, che scoraggiava definitivamente la prosecuzione del trial. La sorpresa più importante è nata nel corso dello studio non tanto dall'eccesso di complicanze emorragiche, che pure hanno condizionato la potenziale utilità pratica del farmaco nella terapia a lungo termine, quanto dal rilievo di un beneficio pari a zero, in una popolazione ideale per profilo di rischio ischemico, con una conferma del dato ad ogni fase del monitoraggio e in tutti i sottogruppi analizzati. Di fatto, la prematura interruzione dell'arruolamento non consente di trarre conclusioni definitive sull'efficacia della terapia: il numero totale di eventi cardiovascolari manifestatisi nel corso della sperimentazione è risultato infatti più basso del previsto ed è probabile che per documentare un potenziale beneficio sarebbe stato necessario un numero di arruolamenti forse superiore (e non certamente inferiore) a quello inizialmente ipotizzato. Di fatto, apixaban non si è qualificato come terapia antitrombotica di associazione nella prevenzione secondaria dei pazienti con SCA e non è stato avviato ad alcun iter registrativo per l'impiego nel mondo reale.

Rivaroxaban e lo studio ATLAS ACS 2

Ben altro destino è toccato a rivaroxaban, testato prospetticamente nel trial clinico randomizzato in doppio cieco ATLAS ACS 2, che ha arruolato 15.526 pazienti con sindrome coronarica acuta, randomizzati a due dosi diverse di farmaco (rispettivamente 2,5 mg x 2 e 5 mg x 2) o a placebo in associazione alla doppia antiaggregazione con aspirina e clopidogrel, e seguiti per un periodo di osservazione medio di 13 mesi, con una durata massima del follow-up di 31 mesi¹². L'endpoint primario dello studio è stata la combinazione di morte cardiovascolare, infarto e stroke e i requisiti per l'arruolamento sono stati una SCA nei 7 giorni precedenti la randomizzazione e l'associazione di

diabete o pregresso IM nei soggetti di età inferiore ai 55 anni. Sono stati esclusi dal trial i pazienti con precedenti cerebro-vascolari e quelli con aumentato rischio emorragico, inteso soprattutto come emorragia endocranica o emorragia digestiva clinicamente rilevante nell'ultimo anno. Il disegno dello studio e le caratteristiche della popolazione sono riportati rispettivamente nella figura 1 e tabella II.

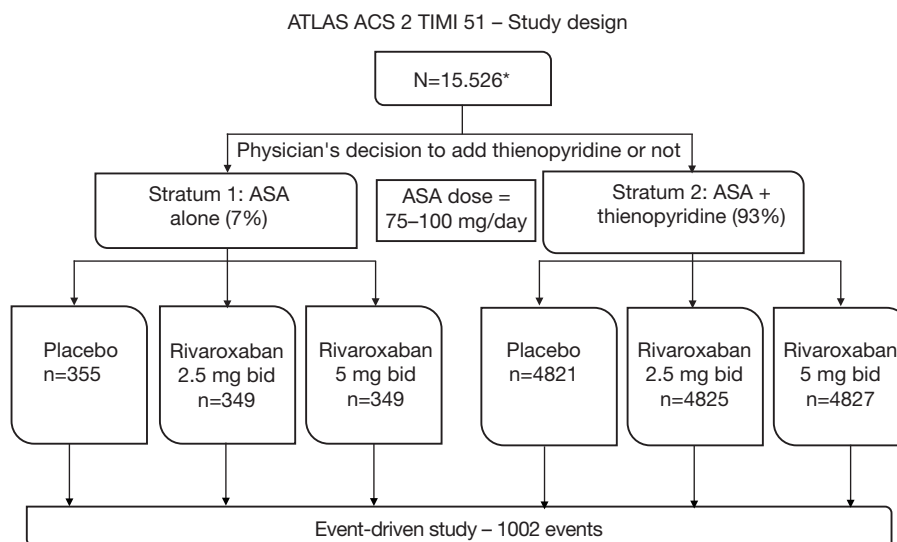


Fig. 1. Disegno dello studio ATLAS ACS 2.

Tabella II - Caratteristiche della popolazione arruolata nello studio ATLAS ACS 2 TIMI 51.

	<i>Rivaroxaban 2.5 mg bid (n=5174)</i>	<i>Rivaroxaban 5 mg bid (n=5176)</i>	<i>Placebo (n=5176)</i>
Mean age, years (SD)	62 (9)	62 (9)	62 (9)
Male sex, %	75	74	75
Median weight, kg	78	78	78
Median CrCl, ml/min	85	85	86
Medical history, %			
Prior MI	26	27	27
Hypertension	67	68	68
Diabetes mellitus	32	32	32
Index diagnosis, %			
STEMI	50	50	51
NSTEMI	26	26	26
UA	24	24	24
PCI or CABG for index	61	60	60

Mega JL et al. N Engl J Med 2012; 366(1):9-19

I pazienti trattati con rivaroxaban hanno presentato una ridotta incidenza dell'endpoint composito primario rispetto alla popolazione di controllo, con un tasso di eventi dell'8.9% versus il 10.7% (HR 0.84, 95% IC 0.74-0.96, P = 0.008). Entrambi i dosaggi hanno avuto un effetto positivo sull'endpoint primario, anche quando i risultati sono stati esaminati separatamente per ciascuno dei due bracci di trattamento, ma solo la posologia di 2.5 mg x 2 si è associata ad una riduzione statisticamente significativa della mortalità cardiovascolare (2.7% versus 4.1%, HR 0.66; 95% IC 0.51-0.86, P=0.03) e della mortalità per tutte le cause (2.9% versus 4.5%, HR 0.68; 95% IC 0.53-0.87, P=0.002). Rivaroxaban si è mostrato superiore al placebo anche in un contesto come quello della trombosi di stent, che parrebbe giovare più della terapia antiaggregante che della terapia anticoagulante protratta.

Quanto alle complicanze emorragiche, si è avuto globalmente un incremento delle emorragie maggiori benché l'anticoagulante non abbia comportato un aumento di quelle fatali (fig. 2).

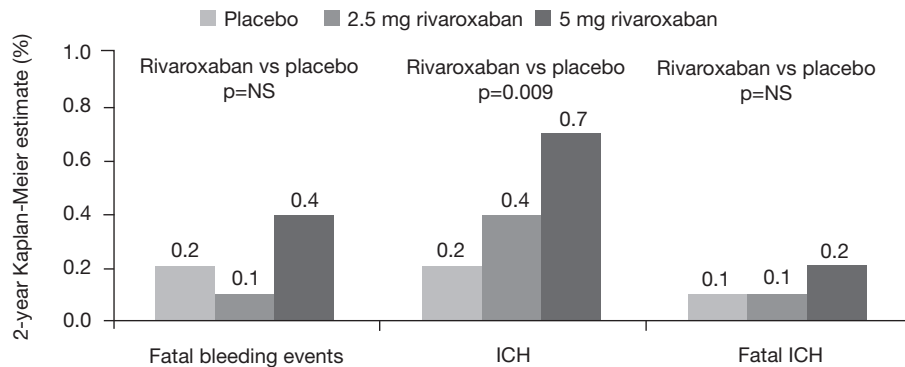


Fig. 2. Emorragie maggiori endocraniche ed emorragie fatali nella popolazione trattata con rivaroxaban (le due dosi) e con placebo.

I risultati dello studio ATLAS ACS 2, così diversi da quelli dello studio APPRAISE 2, sono dovuti probabilmente ad una differente selezione della popolazione, come è evidente dal confronto fra i due trial riportato nella tabella II, cui vanno aggiunti la diversa potenza dell'attività antiXa correlata alle differenti posologie di rivaroxaban e apixaban, e la diversa potenza statistica delle popolazioni studiate, tenendo conto soprattutto della prematura interruzione del trial con apixaban.

Nonostante i benefici documentati di rivaroxaban, non si può non riflettere sul fatto che la doppia antiaggregazione contemplata nella sperimentazione sia stata solo quella con aspirina e clopidogrel e di come l'associazione di aspirina e prasugrel o di aspirina e ticagrelor abbiano già dimostrato, rispetto alla doppia antiaggregazione di prima generazione, una riduzione ulteriore dell'incidenza di infarto, morte e stroke, di entità paragonabile se non superiore alla riduzione prodotta dalla combinazione di aspirina, clopidogrel e rivaroxaban, in una popolazione di SCA a rischio complessivo più elevato di quella dell'ATLAS ACS 2.

Tabella III - confronto delle caratteristiche della popolazione fra gli studi APPRAISE-2 e ATLAS ACS-2 (modificata da: De Caterina R et al.)¹³.

	APPRAISE 2 (7.392 pts)	ATLAS 2 (15.526 pts)
Età media	67 (mediana)	62 (media)
Diabete mellito (%)	47.8	32.0
Scompenso o ridotta FE (%)	40.2	--
Precedente malattia cerebrovasc.	10	Esclusi dalla randomizzazione
Funzione renale	Alterata nel 28.9%	Cr Cl mediana 85ml/min (con range interquartile = 68-105)
Tipo di SCA		
STEMI	39.6	50.3
NSTEMI	41.6	25.6
Follow-up	8 mesi (mediana)	13.1 mesi (media con farmaco attivo)

Quali sono pertanto i pazienti potenzialmente candidabili ad uno schema terapeutico come quello del trial con il nuovo anticoagulante? Tenuto conto dei soggetti inclusi nella sperimentazione, seguendo anche i commenti di chi ha redatto l'editoriale sul trial, andrebbe selezionata una popolazione di giovani, senza eventi cerebrovascolari pregressi, a basso profilo di rischio emorragico¹⁴. Va da sé che in una popolazione di questo tipo, nella quale sia conservata la funzione renale e non ci siano segni di insufficienza ventricolare sinistra, è molto raro che si richieda un trattamento tanto intensivo della patologia aterotrombotica da contemplare l'associazione di tre farmaci e un rischio sicuro di emorragie maggiori non fatali, soprattutto nel lungo termine. Si potrebbe invece pensare in alternativa a quei soggetti che, nonostante l'elevato profilo di rischio ischemico, non siano candidabili né alla terapia con ticagrelor né a quella con prasugrel, per controindicazioni assolute all'impiego di tali antiaggreganti o per la comparsa di effetti indesiderati che ne condizionano la sospensione. Ecco allora che per un soggetto di età superiore ai 75 anni, che abbia una dispnea invalidante da ticagrelor e sia stato trattato conservativamente, si apre lo scenario di una triplice terapia con aspirina, clopidogrel e una bassa dose di rivaroxaban da proseguire per almeno un anno, tenendo d'occhio anche i segni più marginali di un sanguinamento maggiore incipiente. Una condizione che con un po' di fantasia si intravede tra le pieghe di quella raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza B, che è comparsa inizialmente nelle ultime linee guida sulla gestione e trattamento dello STEMI del 2012¹⁵, e che è stata riproposta più recentemente dalle linee guida su diagnosi e terapia delle SCA NSTEMI, presentate al congresso della ESC del 2015 e pubblicate contemporaneamente sullo *European Heart Journal* (fig. 3)¹⁶.

Conclusioni

L'ambizione di migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con SCA nasce dalla considerazione che, nonostante gli avanzamenti della tecnologia e

NSTE-ACS ESC Guidelines 2015

In NSTEMI patients with no prior stroke/TIA and at high ischaemic risk as well as low bleeding risk receiving aspirin and clopidogrel, low-dose rivaroxaban (2.5 mg twice daily for approximately 1 year) may be considered after discontinuation of parenteral anticoagulation.

IIb	B	226
-----	---	-----

IIb = classe di raccomandazione; B = livello di evidenza; 226 = voce bibliografica che rimanda allo studio ATLAS ACS2.

Fig. 3. Indicazione alla terapia con rivaroxaban in prevenzione secondaria nelle ultime linee guida per il trattamento dei pazienti con SCA NSTEMI della Società Europea di Cardiologia del 2015.

delle terapie antitrombotiche di fase acuta, esiste ancora un numero consistente di eventi che si verificano a partire dalla fine dei primi 30 gg e che condizionano una persistente elevata morbilità e mortalità ad un anno della patologia coronarica. I nuovi anticoagulanti orali, sulla scorta della maggiore prevedibilità d'azione e di un loro miglior profilo di sicurezza rispetto agli inibitori tradizionali della vitamina K, sono stati sperimentati in associazione agli antiaggreganti nell'ottica di implementare la prevenzione secondaria dei pazienti con recente sindrome coronarica acuta e ridurre di conseguenza mortalità e recidive di eventi ischemici cardiaci e/o cerebrali. La selezione dei candidati all'uso della combinazione di farmaci rappresenta il passaggio più complesso al momento attuale, in assenza per ora di score di rischio tanto avanzati da consentire di discriminare in modo chiaro coloro nei quali è ancora possibile ottenere un risultato favorevole, senza pagare un prezzo troppo alto in termini di sanguinamento.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31(22): 2755-64
- 2) Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(1): 61-68
- 3) Hurlen M, Abdelnoor M, Erikssen J and Arnesen H. Warfarin, aspirin or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347:969-974
- 4) Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GGL, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25.307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27:519-526
- 5) Diener HC; Executive Steering Committee of the Sportif III and V Investigators. Stroke prevention using the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran in patients with non-valvular atrial fibrillation. Pooled analysis from the Sportif III and V studies. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21(4):279-93
- 6) Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD et al. Oral ximelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9386): 789-797
- 7) Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with

- acute coronary syndromes on dual anti-platelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32(22): 2781-89
- 8) *Steg PG, Mehta SR, Jukema JW, et al.* RUBY-1: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the safety and tolerability of the novel oral factor Xa inhibitor darexaban (YM150) following acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2011; 32(20): 2541-54
 - 9) *Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al.* Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with anti-platelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119(22): 2877-85
 - 10) *Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al.* 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
 - 11) *Alexander JH, Lopes RD, James S et al.* Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 699-708
 - 12) *Mega JE, Braunwald E, Wiviott SD et al.* Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366:9-19
 - 13) *De Caterina R, Husted S, Wallentin L et al.* New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59 (16): 1413- 25
 - 14) *Roe MT, Ohman M.* A new era in secondary prevention after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366(1): 85-87
 - 15) *Steg G, James SK, Atar D et al.* ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; DOI:10.1093/euroheartj/ehs215
 - 16) *Roffi M, Patrono C, Collet JP et al.* 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* DOI:10.1093/euroheartj/ehv320