

## Doustne leki przeciwkrzepliwe w profilaktyce wtórnej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi

### *Oral anticoagulants in secondary prevention in patients with acute coronary syndromes*

Bartosz Kopeć, Mateusz Sikora, Tomasz Sroczyński, Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

#### Streszczenie

Obecnie standardem w postępowaniu przeciwzakrzepowym, u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, jest terapia lekami przeciwplatetkowymi. Podwójne leczenie przeciwplatetkowe z użyciem kwasu acetylosalicylowego i antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> zmniejsza częstość nawrotów incydentów niedokrwiennych i poprawia rokowanie u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. Do leków przeciwkrzepliwych należą antagoniści witaminy K i doustne leki przeciwkrzepliwe spoza tej grupy. Leki z grupy antagonistów witaminy K okazały się nieskuteczne w prewencji incydentów niedokrwiennych, ze względu na wysokie ryzyko krwawienia występujące przy ich stosowaniu. Doustne leki przeciwkrzepliwe spoza grupy antagonistów witaminy K charakteryzują się większym bezpieczeństwem i łatwiejszym stosowaniem niż antagoniści witaminy K, co może w przyszłości doprowadzić do ich standardowego stosowania w prewencji wtórnej u pacjentów z przebyłym ostrym zespołem wieńcowym. Problemem pojawiającym się przy stosowaniu terapii przeciwkrzepliwych jest występowanie działań niepożądanych, głównie nadmiernego, patologicznego krwawienia. Artykuł przedstawia przegląd doustnych leków przeciwkrzepliwych stosowanych obecnie w profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym, ostrym zespołem wieńcowym oraz tych, które mogą być stosowane potencjalnie w przyszłości. (*Farm Współ 2018; 11: 94-98*)

*Słowa kluczowe: ostry zespół wieńcowy, profilaktyka wtórna, antykoagulanty, dabigatran*

#### Abstract

Currently, the standard anticoagulant therapy for patients with acute coronary syndromes includes administration of antiplatelet drugs. Dual antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid and receptor P2Y<sub>12</sub> antagonist decreases the recurrence of ischemic incidents and improves prognosis in patients with acute coronary syndromes. Vitamin K antagonists (VKA) seem to be ineffective in prevention of ischemic incidents due to a high risk of bleeding. The recent introduction of non-VKA oral anticoagulants, characterized by a better safety profile and ease of use compared with VKA, has led to a common use of these drugs in a secondary prevention in ACS patients. Excessive pathological bleeding still remains a major problem during anticoagulation therapy. The article presents an overview of current and possible future oral anticoagulant drugs which can be used in the treatment of patients with acute coronary syndrome. (*Farm Współ 2018; 11: 94-98*)

*Keywords: acute coronary syndrome, secondary prevention, anticoagulants, dabigatran*

#### Wstęp

Choroby układu krążenia, w tym ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrom*; ACS) są najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [1]. Głównym mechanizmem patofizjologicznym ACS jest zwężenie światła tętnicy wieńcowej przez materiał zatorowy, powstały przez erozję, bądź oderwanie blaszki miażdżycowej. Po uszkodzeniu i oderwaniu blaszki miażdżycowej następuje tworzenie zakrzepu na drodze aktywacji trombocytów i osoczowych czynników krzepnięcia. Obecność zakrzepu w tętnicy wieńcowej skutkuje jej całkowitym lub częściowym zamknięciem, co prowadzi do różnych objawów klinicznych. Pełne zamknięcie tętnicy wieńcowej skutkuje zwykle obrazem zawału serca z uniesieniem odcinka ST, podczas gdy niepełne zamknięcie tętnicy wieńco-

wej następuje tworzenie zakrzepu na drodze aktywacji trombocytów i osoczowych czynników krzepnięcia. Obecność zakrzepu w tętnicy wieńcowej skutkuje jej całkowitym lub częściowym zamknięciem, co prowadzi do różnych objawów klinicznych. Pełne zamknięcie tętnicy wieńcowej skutkuje zwykle obrazem zawału serca z uniesieniem odcinka ST, podczas gdy niepełne zamknięcie tętnicy wieńco-

wej najczęściej manifestuje się obrazem niestabilnej dusznicy bolesnej [2]. Ze względu na patofizjologię ACS najważniejszą rolę w profilaktyce nawrotów incydentów niedokrwiennych u pacjentów z przebyłym ACS ma leczenie przeciwzakrzepowe. Obecnie standardem w postępowaniu u pacjentów z przebyłym ACS jest podwójna terapia przeciwplatekowa (ang. *dual antiplatelet therapy*; DAPT) z użyciem kwasu acetylosalicylowego i antagonisty receptora P2Y<sub>12</sub> [3]. Wśród antagonistów receptora P2Y<sub>12</sub> stosowanych w DAPT wyróżnia się 3 leki – kłopidogrel, tikagrelor i prasugrel [4]. Antagoniści witaminy K (ang. *vitamin K antagonists*; VKA) nie są używane w długoterminowej, wtórnej profilaktyce u pacjentów z przebyłym ACS. Wraz z pojawieniem się doustnych leków przeciwkrzepliwych, które nie są antagonistami witaminy K (ang. *non-VKA oral anticoagulants*; NOACs), odznaczających się większym bezpieczeństwem i łatwością w użyciu w odniesieniu do VKA, zaistniała potrzeba zweryfikowania ich przydatności w profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym ACS [5].

### Mechanizmy prowadzące do powstania zatoru

Istnieją dwa główne mechanizmy prowadzące do powstania zatoru wewnątrznaczyniowego – aktywacja płytek krwi i uruchomienie kaskady krzepnięcia na skutek erozji bądź oderwania blaszki miażdżycowej. W wyniku odsłonięcia macierzy zewnątrzkomórkowej przez płytkę miażdżycową dochodzi do łączenia kolagenu występującego w macierzy z czynnikiem von Willebranda. Kompleks czynnika von Willebranda z kolagenem podlega interakcji z kompleksem receptora GP Ib/V/IX (ang. *glycoprotein Ib/V/IX*, glikoproteina Ib/V/IX) występującym na powierzchni trombocyty. Jednocześnie, odsłonięty kolagen z macierzy zewnątrzkomórkowej łączy się z GP VI (ang. *glycoprotein VI*, glikoproteina VI), która także występuje na powierzchni płytki krwi. Procesy te prowadzą do zmian konformacyjnych w trombocytach, skutkuje to uwolnieniem tromboksanu A<sub>2</sub> (ang. *thromboxane A<sub>2</sub>*; TxA<sub>2</sub>), adenosynodifosforanu (ang. *adenosine diphosphate*; ADP) i trombiny, co aktywuje płytki. Ostatecznie aktywacja płytek krwi skutkuje zmianą konformacji receptora GP IIb/IIIa (ang. *glycoprotein IIb/IIIa*, glikoproteina IIb/IIIa), dzięki czemu może on wiązać fibrynogen. Proces ten przyczynia się do agregacji płytek i formowania zatoru [6]. Równolegle z aktywacją płytek, przy odsłonięciu macierzy zewnątrz-

trzkomórkowej przez płytkę miażdżycową, dochodzi do uwolnienia z uszkodzonej ściany naczynia krwionośnego czynnika tkankowego (ang. *tissue factor*; TF). TF łączy się z czynnikiem VIIa (ang. *factor VIIa*; FVIIa) tworząc kompleks TF/FVIIa, który aktywuje czynnik IX (ang. *factor IX*; FIX) i czynnik X (ang. *factor X*; FX) do aktywnych form – FIXa i FXa.

FIXa i FVIIIa (ang. *factor VIIIa*; czynnik VIIIa) tworzą razem kompleks tenazy, który przyczynia się do aktywowania FX do FXa. FXa wraz z FVa tworzą kompleks protrombinazy FVa/FXa, który usuwa na drodze proteolitycznej fragment protrombiny, tworząc trombinę. Trombina z kolei przekształca fibrynogen do fibryny, która już bezpośrednio bierze udział w formowaniu zakrzepu [7].

### Antagoniści witaminy K

Warfaryna i acenokumarol są przedstawicielami grupy antagonistów witaminy K. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu syntezy czynników z grupy protrombiny biorących udział w kaskadzie krzepnięcia – FII, FVII, FIX, FX, białka C i białka S. Problemem w stosowaniu warfaryny w praktyce klinicznej są jej interakcje z lekami oraz z żywnością, konieczność monitorowania INR (ang. *international normalized ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany), a także zmienność osobnicza wątrobowego metabolizmu tego leku [8]. Mimo że warfaryna była długo stosowana w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków to jej rola w profilaktyce wtórnej u pacjentów z przebyłym ACS jest niejasna. W badaniu AFTER porównywano skuteczność kwasu acetylosalicylowego i warfaryny w redukcji ryzyka śmierci sercowej lub ponownego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z przebyłym zawałem. Badanie to nie wykazało przewagi monoterapii warfaryną w porównaniu z monoterapią kwasem acetylosalicylowym w dawce 150 mg [9]. Z kolei badanie CARS oceniało skuteczność warfaryny u pacjentów z wczesnym zawałem. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy: pierwsza grupa otrzymywała 160 mg kwasu acetylosalicylowego, druga 80 mg kwasu acetylosalicylowego z 1 mg warfaryny, a ostatnia 80 mg kwasu acetylosalicylowego z 3 mg warfaryny. Badanie to nie wykazało dodatkowych korzyści w grupach pacjentów przyjmujących warfarynę ponad efekt terapeutyczny kwasu acetylosalicylowego, zwiększyło się jedynie ryzyko wystąpienia dużych krwawień [10].

## Doustne leki przeciwkrzepliwe, które nie są antagonistami witaminy K

Doustne leki przeciwkrzepliwe, które nie są antagonistami witaminy K bezpośrednio hamują czynnik Xa i trombinę [11]. Ze względu na mechanizm działania leki te działają szybciej w porównaniu z VKA. Przedstawicielami bezpośrednich inhibitorów trombiny są ksymelagatran i eteksylan dabigatranu. Eteksylan dabigatranu jest jedynym inhibitorem trombiny stosowanym w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków i zakrzepicą żylną [12].

Drugą grupę stanowią bezpośrednie inhibitory czynnika Xa. Blokowanie FXa skutkuje zahamowaniem produkcji trombiny. Badanie OASIS-6 potwierdza skuteczność pozajelitowo podawanego fondaparinyksu, inhibitora FXa, u pacjentów z ACS [13]. Bezpośrednie inhibitory FXa przeznaczone do doustnego stosowania, takie jak rywaroksaban czy apiksaban są obecnie używane w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z migotaniem przedsionków i zakrzepicą żylną [12].

### Ksymelagatran

Ksymelagatran jest pierwszym lekiem z grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny, którego skuteczność w redukcji incydentów niedokrwienych u pacjentów z ACS potwierdzono w badaniach klinicznych. Wieloośrodkowe badanie ESTEEM oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ksymelagatranu w grupie 1883 pacjentów z przebyłym ACS. Skuteczność terapii przy użyciu ksymelagatranu była porównywana z *placebo*. Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce 160 mg/dobę. Przeprowadzone badanie dowiodło zmniejszenia ogólnej śmiertelności bez względu na przyczynę przy stosowaniu ksymelagatranu wraz z kwasem acetylosalicylowym, w porównaniu do samego ASA. Mimo tak optymistycznych wyników ksymelagatran odznaczał się przy stosowaniu wyższych dawek hepatotoksycznością, co ograniczyło jego stosowanie [14].

### Dabigatran

Dabigatran jest bezpośrednim inhibitorem trombiny, który podawany jest w postaci pro-leku. Dzięki hydrolizie katalizowanej przez osoczowe esterazy eteksylan dabigatranu jest przekształcany do postaci aktywnej. Będąc inhibitorem trombiny, dabigatran uniemożliwia tworzenie się zakrzepów, dzięki zahamowaniu przemiany fibrynogenu w fibrynę.

Spośród przedstawicieli doustnych, bezpośrednich inhibitorów trombiny dabigatran jest jako jedyny zatwierdzony do stosowania w praktyce klinicznej [12].

W badaniu RE-DEEM oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dabigatranu u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego. Zaobserwowano zwiększoną częstość krwawień przy stosowaniu dabigatranu, które rosło wraz ze stosowaną dawką leku [15].

### Rywaroksaban

Rywaroksaban jest doustnym lekiem przeciwkrzepliwym. Hamuje on zewnątrzpochozny i wewnątrzpochozny tor krzepnięcia krwi. Rywaroksaban hamuje aktywność wolnego FXa i FXa związanego z zakrzepem. Lek ten nie wpływa na aktywność i funkcję płytek krwi. Przy stosowaniu rywaroksabanu nie trzeba monitorować INR. W badaniu ATLAS-ACS TIMI 46 zaobserwowano, że podobnie jak w przypadku dabigatranu, częstość krwawień zanotowanych wśród badanych zwiększała się wraz z wielkością przyjmowanej dawki. Rywaroksaban w porównaniu z *placebo*, redukuje ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu i zgonów. Lek ten przyjmowany w dawce dwa razy dziennie po 2,5 mg nie zwiększał istotnie statystycznie ryzyka krwawienia [16]. Badanie ATLAS ACS-2 TIMI 51 potwierdziło obserwacje z wcześniej przeprowadzonego badania ATLAS-ACS TIMI 46. Zaobserwowano, że rywaroksaban stosowany u pacjentów z niedawno przebyłym ACS, zmniejsza ryzyko śmierci z powodu zawału serca i udaru mózgu. Należy wspomnieć, że w badaniu zaobserwowano zwiększenie ryzyka wystąpienia poważnych krwawień i krwotoków śródczaszkowych [17]. Obecnie Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*; ESC) zaleca podawanie rywaroksabanu pacjentom, którzy przeżyli zawał mięśnia sercowego i otrzymują klopidogrel wraz z kwasem acetylosalicylowym, jeśli nie istnieje u nich wysokie ryzyko wystąpienia krwawienia [18]. Pacjentom, którzy przeżyli epizod niestabilnej duszniczy bolesnej i są narażeni na wysokie ryzyko niedokrwienia, ESC rekomenduje podawanie rywaroksabanu po przerwaniu dotychczasowego leczenia antykoagulantami podawanymi drogą parenteralną [19]. Obecnie trwa badanie VOYAGER PAD (NCT:02504216), w którym próbuje się określić skuteczność rywaroksabanu w redukcji poważnych incydentów zakrzepowo-zatorowych w leczeniu miażdżycy naczyń obwodowych.

## Apiksaban

Apiksaban jest inhibitorem FXa wolnego i związanego z zakrzepem. Apiksaban hamuje aktywność protrombinazy. Lek ten pośrednio wpływa na aktywność i funkcję płytek krwi, hamując ich agregację indukowaną trombiną. Podobnie, jak przy stosowaniu rywaroksabanu nie istnieje konieczność monitorowania INR. W badaniu APPRAISE zaobserwowano zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia i zmniejszone ryzyko wystąpienia niedokrwienia u pacjentów po przebyciu ACS, po dodaniu apiksabanu do DAPT. Zaobserwowano, że dawka dobowo 10 mg apiksabanu jest najbardziej optymalna i jest obciążona najmniejszym ryzykiem działań niepożądanych przy zachowanym efekcie terapeutycznym [20]. Wyniki i wnioski z tego badania przyczyniły się do przeprowadzenia badania APPRAISE-2, w którym wykazano, że apiksaban podawany dwa razy dziennie po 5 mg zwiększał ryzyko wystąpienia śmiertelnych krwawień, a nie zmniejszał ryzyka wystąpienia śmierci z powodu zawału serca czy udaru mózgu [21]. W badaniu APPRAISE-2 wzięli udział pacjenci, którzy byli obciążeni poważnymi chorobami towarzyszącymi: cukrzycą, niewydolnością serca, niewydolnością nerek, co mogło wpłynąć na otrzymane wyniki. Obecnie ESC zaleca stosowanie apiksabanu u pacjentów z migotaniem przedsionków, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia udaru mózgu [22].

## Pozostałe inhibitory czynnika Xa

Dareksaban (YM 150) inhibitor czynnika Xa, nie jest stosowany w praktyce klinicznej, ze względu na wyniki badania RUBY-1, w którym podawano ten lek pacjentom po przebyciu ACS. Zaobserwowano brak wpływu dareksabanu na redukcję ryzyka wystąpienia zawału serca, udaru, zatoru naczyń krwionośnych i ciężkiego niedokrwienia przy jednoczesnym zwiększeniu ryzyka poważnych krwawień [23]. Również

letaksaban (TAK-442), którego skuteczność oceniano w badaniu AXIOM ACS, nie jest stosowany w praktyce klinicznej. W badaniu tym grupy pacjentów, którym podawano lateksaban i *placebo*, nie różniły się istotnie między sobą pod względem liczby incydentów sercowo-naczyniowych, nie potwierdzono skuteczności lateksabanu w leczeniu pacjentów z ACS [24].

## Wnioski

Leki zmniejszające krzepliwość krwi, używane we wtórnej profilaktyce ACS są często stosowane w praktyce klinicznej. Mają na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego. Jednak ich stosowanie wiąże się z możliwością wywołania niepożądanego, nadmiernego krwawienia. W terapii doustnymi antykoagulantami ocenia się korzyści wynikające z redukcji zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz możliwość wystąpienia działań niepożądanych. Poszukuje się optymalnych dawek stosowanych leków przeciwkrzepliwych, które miałyby zapewnić efekt terapeutyczny i obarczone byłyby niskim ryzykiem wystąpienia powikłań krwotocznych. Zachęcające wyniki badań, zwłaszcza te dotyczące stosowania rywaroksabanu w połączeniu z DAPT, skłaniają do poszukiwania nowych możliwości dawkowania i stosowania leków przeciwkrzepliwych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Andrzej Pawlik

Katedra i Zakład Fizjologii

UM w Szczecinie

Al. Powstańców Wielkopolskich 72; 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ pawand@poczta.onet.pl

**Piśmiennictwo**

1. Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis. *Nat Med.* 2002;8:1227-34.
2. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med.* 2013;368:2004-13.
3. Franchi F, Rollini F, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy for patients with STEMI undergoing primary PCI. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:361-79.
4. Baos S, Underwood W, Culliford L, et al. Platelet inhibition during ticagrelor monotherapy versus ticagrelor plus aspirin in patients with coronary artery disease (TEMPLATE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):529.
5. 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;59:1413-25.
6. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2482-94.
7. Tanaka KA, Key NS, Levy JH. Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg.* 2009;108:1433-46.
8. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110:1087-107.
9. Julian DG, Chamberlain DA, Pocock SJ. A comparison of aspirin and anticoagulation following thrombolysis for myocardial infarction (the AFTER study): a multicentre unblinded randomised clinical trial. *BMJ.* 1996;313:1429-31.10.
10. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction. *Lancet.* 1997;350:389-96.
11. Husted S, de Caterina R, Andreotti F, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): no longer new or novel. *Thromb Haemost.* 2014;111:781-2.
12. Chan NC, Eikelboom JW, Weitz JI. Evolving treatments for arterial and venous thrombosis: role of the direct oral anticoagulants. *Circ Res.* 2016;118:1409-24.
13. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1519-30.
14. Wallentin L, Wilcox RG, Weaver WD, et al. Oral ksymelagatran for secondary prophylaxis after myocardial infarction: the ESTEEM randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:789-97.
15. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran versus placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J.* 2011;32:2781-89.
16. 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.
17. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.
18. Steg PG, 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;33:2569-619.
19. 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: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37:267-315.
20. APPRAISE Steering Committee and Investigators, Alexander JH, Becker RC, et al. Apixaban, an oral, direct, selective Factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. *Circulation.* 2009;119:2877-85.
21. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016;37:2893-962.
23. 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;32:2541-54.
24. Goldstein S, Bates ER, Bhatt DL, et al. Phase 2 study of TAK-442, an oral factor Xa inhibitor, in patients following acute coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 2014;111:1141-52.