

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej

Analiza skuteczności klinicznej



Warszawa

2014

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[REDACTED]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny (Ranexa®) w leczeniu chorych ze stabilną dławicą piersiową zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tło kliniczne

Dławica piersiowa to zespół kliniczny charakteryzujący się uczuciem bólu w klatce piersiowej (lub jego równoważnikiem) z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego. Ból ten wywołany jest zwykle wysiłkiem fizycznym i jest niezwiązany z martwicą. Dławica piersiowa jest wyrazem niedostatecznej podaży tlenu w stosunku do zapotrzebowania mięśnia sercowego. Stabilna dławica piersiowa rozpoznawana jest, jeżeli objawy dławicy nie uległy nasileniu w ciągu ostatnich 2 miesięcy.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz na stronach internetowych agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA).

Niemniej, niniejsza analiza przeprowadzona została dla szerszej populacji, zgodnej z ChPL, i także dla dodatkowych komparatorów. Ma to na celu pełniejszą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego leku.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych porównujących ranolazynę z placebo lub aktywnymi komparatorami (iwabradyna, monoazotan izosorbidu, trimetazydyna). Założono, że w przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań ranolazyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, zostanie przeprowadzone porównanie pośrednie.

W niniejszej analizie przyjęto podejście o możliwości łączenia wyników dla różnych dawek ranolazyny przy syntezie ilościowej wyników. Zgodnie z ChPL ranolazyna powinna być stosowana w dawce początkowej 375 mg b.i.d., która w zależności od uzyskiwanych wyników powinna być zwiększana. Maksymalna zalecana dawka dobową wg ChPL to 750 mg b.i.d., przy czym jak wspomniano w dokumencie analizy problemu decyzyjnego, wyniki badania porównującego ranolazynę w dawce 750 i 1000 mg b.i.d. wskazują na podobieństwo tych dawek zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Tym samym w niniejszej analizie przyjęto, że dawki te można analizować łącznie.

Syntezę ilościową ekstrahowanych danych przeprowadzono za pomocą oprogramowania RevMan 5.2.7.

Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

Wyniki opracowań wtórnych włączonych po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego wskazują, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z licznymi korzyściami dla pacjenta w zakresie mniejszej częstości występowania ataków bólu dławicowego, niższego zużycia nitrogliceryny oraz poprawy parametrów testu wysiłkowego. Do skutków ubocznych stosowania ranolazyny należą m.in.: zawroty głowy, zaparcia, nudności i możliwość wydłużenia

odstępu QTc. Pomimo częstszego występowania niektórych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ranolazynę w porównaniu do placebo, autorzy odnalezionych i włączonych przeglądów systematycznych wskazują, że ranolazyna wydaje się mieć korzystny profil bezpieczeństwa. Metaanaliza wyników porównania trimetazydyny z ranolazyną nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wyniki przeglądu opracowań wtórnych wskazują, że ranolazyna jest atrakcyjną alternatywą dla pacjentów, którzy mają nietolerancję beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 12.02.2014 roku w wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny zidentyfikowano dziewięć randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w tym jedno porównujące ranolazynę bezpośrednio z iwabradyną i placebo, siedem porównujących ranolazynę z placebo i jedno badanie będące kontynuacją dwóch włączonych badań, w których porównywano ranolazynę i placebo. W przeglądzie badań pierwotnych dla ranolazyny nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano ocenianą interwencję z monoazotanem izosorbidu lub trimetazydyną. Odnalezione badanie bezpośrednio porównujące ranolazynę z iwabradyną nie umożliwiło wnioskowania o podobieństwie bądź różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami, z uwagi na brak informacji o liczbie pacjentów, dla której przedstawione zostały wyniki. Ze względu na to, że jest to jedyne badanie bezpośrednio porównujące ranolazynę z aktywnym komparatorem, autorzy niniejszego opracowania przyjęli założenie, że wyniki przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów. Pozwoliło to na uzyskanie wyników porównania ranolazyny i iwabradyny w oparciu o badanie head-to-head, przy czym siła dowodów dla tego porównania jest niska. W związku z powyższym, konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego (przez placebo) i tym samym przeprowadzenie przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla wszystkich aktywnych komparatorów.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w porównaniu z placebo odnaleziono jedenaście randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, w tym trzy porównujące iwabradynę z placebo (w tym badanie porównujące iwabradynę z ranolazyną zidentyfikowane uprzednio w przeglądzie dla ranolazyny), jedno porównujące monoazotan izosorbidu z placebo oraz siedem badań porównujących trimetazydynę z placebo.

Skuteczność leczenia

W przypadku analizy skuteczności klinicznej dla porównania ranolazyny z placebo dostępne były wyniki pochodzące z kilku badań. W przypadku, gdy dany punkt końcowy oceniano w więcej niż jednym badaniu, o ile nie występowały różnice w metodyce badań lub w sposobie raportowania wyników pomiędzy poszczególnymi badaniami, wykonywano ich metaanalizę. Jeżeli dany punkt końcowy oceniano wyłącznie w jednym badaniu, lub gdy metaanaliza nie była możliwa, wnioskowanie prowadzono w oparciu o wyniki z pojedynczego badania.

Przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej ranolazyny w porównaniu z placebo wykazała, że jej stosowanie wiąże się z licznymi korzyściami dla pacjenta w zakresie ocenianych punktów końcowych (liczba ataków bólu dławicowego, zużycie nitrogliceryny, całkowity czas na bieżni osiągnany w trakcie ETT, czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie ETT, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG oceniany w trakcie ETT, jakość życia). Np. metaanaliza badań, w których oceniano średnią tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego (łącznie 2 276 pacjentów), wskazuje, że ranolazyna (dawka 500-1000 mg b.i.d.) w sposób statystycznie istotny zmniejsza:

[REDACTED]

Jednocześnie, uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy ranolazyną a placebo w zakresie „twardych” punktów końcowych takich jak zgony i punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym. Jedynie dla nawracającego niedokrwienia ogółem oraz nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie powyższych zdarzeń w grupie ranolazyny w porównaniu z placebo. Stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie:

[REDACTED]

Wyniki porównania ranolazyny z placebo wskazują na wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ, EuroQoL VAS oraz SF-36 u pacjentów stosujących ranolazynę. Wyższą jakość życia w grupie pacjentów przyjmujących ranolazynę, ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ (wszystkie elementy), wykazano m.in. w badaniu MERLIN-TIMI36 (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni): MD=2,10, 95% CI=(1,00; 3,20), p=0,0002. Wyniki pozostałych badań wskazywały przewagę ranolazyny w porównaniu z placebo dla niektórych elementów wykorzystanego kwestionariusza.

Analiza skuteczności klinicznej wykazała przewagę ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną w zakresie uzyskiwania wyższej jakości życia ocenianej za pomocą skali VAS, przy czym z uwagi na niewielką populację porównywanych badań oraz przyjęte założenia, siła dowodów dla tego porównania była niska. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie innych ocenianych punktów końcowych.

W przypadku porównania z iwabradyną wykazano istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ w grupie ranolazyny, dla dwóch elementów: stabilność dławicy oraz odbiór choroby przez badanego. Wyniki te pochodzą z badania head-to-head przeprowadzonego w niewielkiej populacji, w związku z czym siła dowodów dla tego wyniku była niska. [REDACTED]

Analiza skuteczności klinicznej dla ranolazyny nie wykazała istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoazotanu izosorbidu.

¹ Wariant 1: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie.

² Wariant 2: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

Bezpieczeństwo leczenia

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem, zawrotów głowy, nudności, omdleń, zaparć, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i astenii. Należy podkreślić, że zdarzenia te nie były ciężkie. Stosowanie ranolazyny wiązało się również z częstszym wycofaniem z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów w porównaniu z placebo. Należy mieć jednak na uwadze, że we wnioskowanej populacji wycofanie z badania oznacza powrót do najlepszej terapii wspomagającej, a więc nie jest związane z utratą potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania innego leku dodatkowego. Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z rzadszym występowaniem częstoskurczu komorowego składającego się z ≥ 8 uderzeń, częstoskurczu nadkomorowego, klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG rejestrowanym metodą Holtera oraz rzadszym występowaniem migotania przedsionków.

Wnioski

Wyniki przeglądu badań pierwotnych wskazują, że w zakresie najważniejszego porównania w kontekście wnioskowanej populacji, tj. dla porównania z placebo, ranolazyna wydaje się opcją klinicznie lepszą. Uzyskane wyniki wskazują, że stosowanie ranolazyny zmniejsza częstość występowania niedokrwienia (ogółem i nasilającego dławicę piersiową), poprawia parametry testu wysiłkowego, obniża zużycie nitrogliceryny i częstość ataków bólu dławicowego. W zakresie bezpieczeństwa ranolazyna jest opcją mniej bezpieczną niż placebo – jej stosowanie wiąże się z częstszym wycofaniem z badania oraz częstszym występowaniem niektórych zdarzeń niepożądanych, przy czym nie są to zdarzenia ciężkie, a wycofanie z badania nie jest związane z utratą potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania innego leku dodatkowego.

Nie odnaleziono dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy pomiędzy ranolazyną a jedynym refundowanym aktywnym komparatorem – monoazotanem izosorbidu. Porównanie skuteczności ranolazyny ze skutecznością iwabradyny i trimetazydyny wykazało przewagę ocenianego leku nad komparatorami w zakresie jakości życia, przy czym siła dowodów dla obu porównań była niska.

Podsumowując, przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej ranolazyny potwierdziła, że w ramach PICO wskazanym we wniosku refundacyjnym, finansowanie ocenianej interwencji jest zasadne.

Spis treści

Streszczenie	3
Skróty i akronimy	11
1 Cel opracowania	13
2 Epidemiologia	15
3 Technologie opcjonalne	16
4 Metodyka	18
4.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla ranolazyny	18
4.1.1 Strategia wyszukiwania	18
4.1.2 Selekcja informacji	19
4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	19
4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	20
4.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	20
4.1.6 Strategia ekstrakcji danych	20
4.2 Przegląd badań pierwotnych dla ranolazyny	22
4.2.1 Strategia wyszukiwania	22
4.2.2 Selekcja informacji	22
4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania	23
4.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	24
4.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych	24
4.2.6 Strategia ekstrakcji danych	25
5 Strategia analizy badań	26
6 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla ranolazyny 28	
6.1 Przegląd opracowań wtórnych dla ranolazyny	30
6.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych	30
6.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych	33
6.1.3 Wyniki opracowań wtórnych	36
6.2 Przegląd badań pierwotnych dla ranolazyny	41
6.2.1 Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov	42
6.2.2 Charakterystyka badań pierwotnych	43

6.2.3	Opis populacji.....	47
6.2.4	Opis punktów końcowych	57
6.2.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	58
7	Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów	63
7.1	Strategia wyszukiwania.....	63
7.2	Selekcja informacji.....	64
7.3	Kryteria włączenia do opracowania.....	64
7.4	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	65
7.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych	65
7.6	Strategia ekstrakcji danych.....	66
8	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów	68
8.1	Odnalezione badania pierwotne	70
8.1.1	Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov.....	70
8.1.2	Charakterystyka badań pierwotnych.....	71
8.1.3	Opis populacji.....	78
8.1.4	Opis punktów końcowych	90
8.1.5	Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	92
9	Analiza ilościowa skuteczności.....	97
9.1	Porównania bezpośrednie.....	97
9.1.1	Ranolazyna vs placebo.....	97
9.1.2	Ranolazyna vs iwabradyna.....	126
9.2	Porównania dla komparatorów na potrzeby porównania pośredniego	128
9.2.1	Iwabradyna vs placebo	128
9.2.2	Monoazotan izosorbidu vs placebo.....	132
9.2.3	Trimetazydyna vs placebo.....	134
9.3	Porównania pośrednie.....	147
9.3.1	Ranolazyna vs iwabradyna.....	147
9.3.2	Ranolazyna vs monoazotan izosorbidu.....	153
9.3.3	Ranolazyna vs trimetazydyna	155
10	Analiza bezpieczeństwa	160
10.1.1	Ciężkie zdarzenia niepożądane	160

10.1.2	Zdarzenia niepożądane ogółem.....	161
10.1.3	Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane	163
10.1.4	Ból głowy.....	164
10.1.5	Zawroty głowy	166
10.1.6	Nudności.....	168
10.1.7	Omdlenia	170
10.1.8	Zaparcia	172
10.1.9	Inne zdarzenia niepożądane.....	174
11	Dyskusja danych i wyników	178
11.1	Dostępne dane	
178		
11.2 Wyniki	
181		
12	Ograniczenia.....	189
13	Wnioski	192
14	Aneks 1. Badanie ROLE.....	194
15	Aneks 2. Analiza Rich 2007	195
16	Aneks 3. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	196
17	Aneks 4. Strategia przeszukiwania baz danych	197
17.1	Ranolazyna - opracowania wtórne i badanie pierwotne	
197		
17.2	Komparatory - badania pierwotne	
200		
18	Aneks 5. Prace włączone do opracowania	203
18.1	Opracowania wtórne - ranolazyna	
203		
18.2	Badania pierwotne - ranolazyna	
203		
18.3	Badania pierwotne - komparatory	
206		
19	Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania	208

19.1Opracowania 208	wtórne	-	ranolazyna
19.2Badania 212	pierwotne	-	ranolazyna
19.3Badania 213	pierwotne	-	komparatory
20	Aneks 7. Skala Jadad		221
21	Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA		222
	Spis tabel		224
	Spis rycin		230
	Piśmiennictwo		232

Skróty i akronimy

ACE-I	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AKW	antagonisty kanału wapniowego
ARB	antagonisty receptora angiotensyny II (ang. <i>Angiotensin Receptor Blockers</i>)
BB	leki beta-adrenolityczne
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i>)
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary artery bypass surgery</i>)
CAD	choroba niedokrwienności serca (ang. <i>Coronary Artery Disease</i>)
CBF	wieńcowy przepływ krwi (ang. <i>coronary blood flow</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMR	rezonans magnetyczny serca (ang. <i>cardiac magnetic resonance</i>)
DASI	Wskaźnik Poziomu Aktywności Fizycznej Duke'a (ang. <i>Duke Activity Status Index</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETT	próba wysiłkowa (ang. <i>Exercise Treadmill Test</i>)
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HDL	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i>)
ISMN	monoazotan izosorbidu (ang. <i>isosorbide mononitrate</i>)
ISMN-er	monoazotan izosorbidu o przedłużonym uwalnianiu (ang. <i>isosorbide mononitrate, extended release</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LAN	azotany długodziałające

LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MVA	dławica mikronaczyniowa (ang. <i>microvascular angina</i>)
NSTE ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST (ang. <i>Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome</i>)
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>New York Heart Association</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
q.d.	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of life</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous coronary Intervention</i>)
PGIC	Skala Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (ang. <i>Patient's Global Impression of Change</i>)
p.p.	punkty procentowe (ang. <i>percentage point</i>)
PTCA	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>Percutaneous transluminal coronary angioplasty</i>) – por. PCI
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RPP	product podwójny (ang. <i>rate-pressure product</i>)
SAN	azotany krótkodziałające
SAQ	Kwestionariusz Dławicy Piersiowej z Seattle (ang. <i>Seattle Angina Questionnaire</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TdP	wielokształtny częstoskurcz komorowy (fr. <i>torsade de pointes</i>)
t.i.d.	trzy razy dziennie (łac. <i>ter in die</i>)
TMZ	trimetazydyna
VAS	wizualna skala analogowa (ang. <i>Visual analogue scale</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1 Cel opracowania

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego ranolazyna (Ranexa®):

- Ranexa 375 mg/60 tabl,
- Ranexa 500 mg/60 tabl,
- Ranexa 750 mg/60 tabl,

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3

[Redacted text block] Populacja ta jest zgodna z wytycznymi praktyki klinicznej, w których ranolazyna zalecana jest w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2 Epidemiologia

Częstość występowania dławicy wyraźnie zwiększa się z wiekiem u obojga płci: u kobiet od 0,1-1% w wieku 45-54 lat do 10-15% w wieku 65-74 lat, zaś u mężczyzn odpowiednio z 2-5% do 10-20% [5]. Po 75. roku życia częstość ta jest zbliżona u obu płci [8]. Szacuje się, że w większości krajów europejskich zapadalność roczna wynosi 2-4/1000 mieszkańców, a chorobowość 20-40/1000 mieszkańców (co oznacza średnio około 1 150 tys. osób w Polsce). Dławica piersiowa zwykle pojawia się po 40. roku życia u mężczyzn i po 50. roku życia u kobiet [9]. Roczny wskaźnik umieralności oszacowany na podstawie danych z badań klinicznych w terapii przeciwdławicowej lub rewaskularyzacji wynosi 0,9-1,4%. Oszacowana częstość zawałów serca niezakończonych zgonem wynosi od 0,5% do 2,6% [5].

3 Technologie opcjonalne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych [1], komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

4 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla ranolazyny. Jak wspomniano w analizie problemu decyzyjnego [10],

Zgodnie z wnioskami z APD, przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla ranolazyny należy przeprowadzić w populacji chorych ze stabilną dławicą piersiową.

4.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla ranolazyny

Poszukiwano opracowań wtórnych badań klinicznych porównujących ranolazynę z placebo lub aktywnymi komparatorami w populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową.

4.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- *The Cochrane Library*.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 17.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE wykorzystano dostępne filtry nakierowane na wyszukanie przeglądów systematycznych, metaanaliz i randomizowanych badań klinicznych.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]. Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.1.3) z przeglądu systematycznego. Selekcję opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 12.02.2014 r. dla bazy EMBASE, Medline oraz *The Cochrane Library*.

4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *The Cochrane Library*,
- opracowanie dotyczyło populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową,
- publikacja dotyczyła ranolazyny oraz co najmniej jednego innego leku przeciwdławicowego lub placebo jako komparatora,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - ocena skuteczności:
 - średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,
 - średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej,
 - wyniki testu wysiłkowego:
 - średni całkowity czas na bieżni,
 - czas do wystąpienia bólu dławicowego,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (def. jako obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm),
 - punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym:
 - zawał mięśnia sercowego,
 - nawracające niedokrwienie,
 - hospitalizacje z powodu zawału mięśnia sercowego,
 - zgony.
 - ocena bezpieczeństwa:

- jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
- jakość życia.
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania dotyczące wyłącznie wyników miar laboratoryjnych,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

4.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy [REDAKTOR]. Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- ilości i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 6.1.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania [REDAKTOR]. Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza [REDAKTOR] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,

- kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencje,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
 - liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
 - sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
 - liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
 - sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
 - rodzaj włączonych badań,
 - sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
 - deklaracja konfliktu interesów,
 - źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
 - skuteczność,
 - bezpieczeństwo.
- wnioski autorów opracowania.

4.2 Przegląd badań pierwotnych dla ranolazyny

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych porównujących ranolazynę z placebo lub aktywnymi komparatorami (por. 4.2.3) w populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Założono, że w przypadku odnalezienia wysokiej jakości bezpośrednich porównań ranolazyny z aktywnymi komparatorami wymienionymi w PICO, nie będzie konieczne przeprowadzanie porównania pośredniego (które wymagałoby wykonania dodatkowego przeszukania ukierunkowanego na badania pierwotne porównujące komparatory np. z placebo).

4.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- *The Cochrane Library*.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 17.1. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE wykorzystano dostępne filtry nakierowane na wyszukanie przeglądów systematycznych, metaanaliz i randomizowanych badań klinicznych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

4.2.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy [redacted] w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczano przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 12.02.2014 r. dla bazy EMBASE, Medline oraz *The Cochrane Library*.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [REDACTED]

4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy ze stabilną dławicą piersiową,
- interwencja: ranolazyna, w dawce nie mniejszej niż 375 mg b.i.d.,
- jakikolwiek komparator,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,
 - średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej,
 - wyniki testu wysiłkowego:
 - średni całkowity czas na biegni,
 - czas do wystąpienia bólu dławicowego,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (def. jako obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm),
 - punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym:
 - zawał mięśnia sercowego,
 - nawracające niedokrwienie,
 - hospitalizacje z powodu zawału mięśnia sercowego,
 - zgony.
 - ocena bezpieczeństwa:
 - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane,
 - ciężkie zdarzenia niepożądane,
 - przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
 - jakość życia.
- metodyka badania:
 - opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne (celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte) przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),
- horyzont czasowy obserwacji: nie ograniczano horyzontu czasowego,

- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami (wyniki opublikowane na stronie *ClinicalTrials.gov* lub jako osobna publikacja).

W kryteriach włączenia do opracowania nie ograniczono komparatorów, tylko sprawdzano czy odnalezione badania pierwotne obejmują wszystkie komparatory wskazane w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego [10].

4.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 4.2.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- metodyka badania:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - opisy przypadków.
- dawkowanie poniżej 375 mg b.i.d. oraz niezgodne ze schematem ChPL, tj. ranolazyna stosowana inaczej niż dwa razy dziennie,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- typ publikacji:
 - badania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych,
 - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

4.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Badania pierwotne zakwalifikowane do opracowania oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy [REDAKTED]. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku, por. Tab. 2.

Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [1].

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

4.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [redacted] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [redacted] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

5 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu.

W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez przemnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

W największym spośród włączonych do niniejszego przeglądu badaniu (MERLIN-TIMI36) wyniki dla ocenianych punktów końcowych prezentowano w postaci liczby pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie oraz w postaci odsetka tych zdarzeń w 12 miesiącu, oszacowanym metodą Kaplana-Meiera. Z uwagi na to, że jest to badanie istotne w końcowym rozważaniu (ze względu na liczbę pacjentów) w niniejszym przeglądzie zdecydowano się przedstawić wyniki dla obu ww. metod. Przyjęcie odsetka pacjentów, u których zaobserwowano dany punkt końcowy, oszacowanego metodą Kaplana-Meiera wiąże się z wtórnym wyznaczeniem liczby pacjentów (n). Tym samym do analizy wprowadzany jest dodatkowy błąd oszacowania związany ze wstecznym wyznaczeniem tej wartości. Przy dużej liczbie pacjentów w grupie ta sama wartość odsetka podana z dokładnością do np. pierwszego miejsca po przecinku może odpowiadać kilku wartościom n . Z tego względu w obliczeniach wykorzystano wartości liczby pacjentów wyznaczone z dokładnością do najbliższej liczby naturalnej. Przyjęcie w obliczeniach wartości oszacowanych metodą Kaplana-Meiera pozwala na wykorzystanie pełnej informacji o analizowanej próbie (tj. uwzględnienie informacji także z cenzorowanych obserwacji). Wnioskowanie wyłącznie w oparciu o raportowane wartości n prowadzi do nieuwzględnienia części wyników dla pacjentów, którzy wycofali się z badania przed jego ukończeniem.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego, charakterystyka poszczególnych badań i analizowane dawki były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Sposób raportowania wyników różnił się pomiędzy badaniami. Wyniki przedstawiano zazwyczaj w postaci średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (średnia MNK), średniej arytmetycznej lub średniej uciętej. Do metaanalizy starano się włączać średnie wyznaczone tą samą metodą (w miarę dostępności), niemniej w przypadku bra-

ku takiej możliwości do metaanalizy włączano wyniki raportowane w postaci różnych średnich (kierując się faktem, że każdą z tych średnich można traktować jako estymator jednej miary centralnej dla danego punktu końcowego).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [2].

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczone przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Porównania pośrednie prowadzono z wykorzystaniem metody Buchera.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

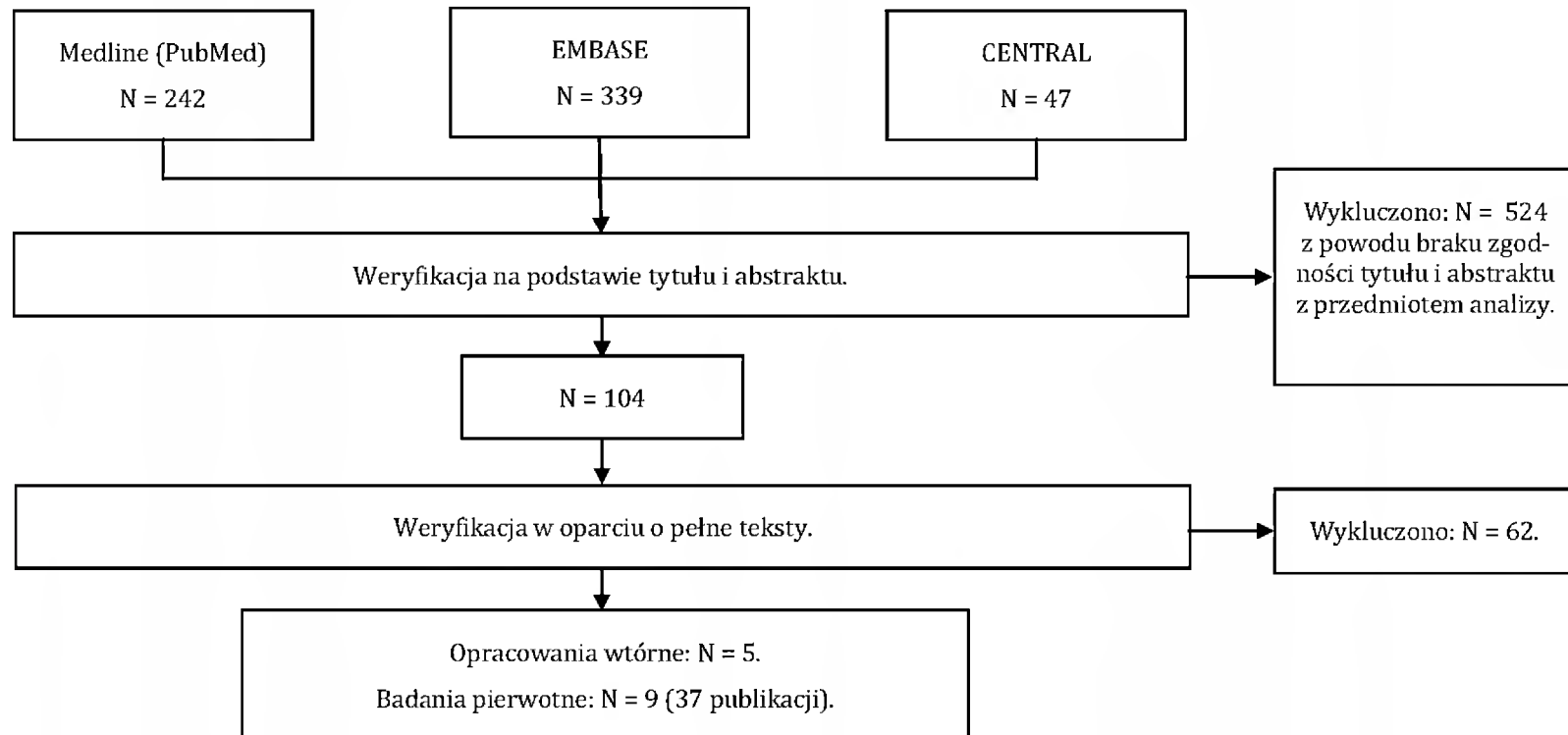
6 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla ranolazyny

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 628 artykuły i abstrakty pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 104 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 1).

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (ranolazyna) spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono pięć opracowań wtórnych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 18.1 oraz 19.1. Wyniki przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 6.1.

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych w systemach baz danych nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (por. rozdz. 6.2.1). Ostatecznie włączono dziewięć badań pierwotnych (37 publikacji). Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 18.2 i 19.2. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 6.2.

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania.



6.1 Przegląd opracowań wtórnych dla ranolazyny

6.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono pięć opracowań wtórnych dotyczących stosowania ranolazyny w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Spośród włączonych prac w czterech przedstawiono i omówiono wyniki z włączonych do nich badań pierwotnych, zaś w jednej przedstawiono wyniki metaanalizy dla porównania m.in. ranolazyny z placebo oraz trimetazydyny z ranolazyną.

Charakterystykę poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Banon 2014	synteza dostępnych dowodów z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych dla ranolazyny w leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej	chorzy z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową z powodu choroby wieńcowej, wiek ≥ 18 r.ż.	ranolazyna w porównaniu z placebo lub standardowym leczeniem	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby, w tym badania skrzyżowane (ograniczenie do prac w języku angielskim i francuskim); horyzont ≥ 7 dni	czas trwania testu wysiłkowego, czas do wystąpienia bólu dławicowego, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (czas do obniżenia odcinka ST), tygodniowe zużycie nitrogliceryny, tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego, jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SAQ, bezpieczeństwo (drobne/główne zdarzenia niepożądane, długoterminowa śmiertelność ≥ 1 roku)	przedstawiono i omówiono wyniki z poszczególnych badań
Danchin 2011	porównanie przeciwdławicowej skuteczności trimetazydyny i innych leków, które nie mają wpływu na tętno	dorośli chorzy ze stabilną dławicą piersiową lub stabilną chorobą niedokrwieniową	co najmniej jedno ramię badania musiało uwzględniać przedmiotową terapię, definiowaną jako lek przeciwdławicowy nieobniżający tętna zarejestrowany we Francji lub Europie (przy czym BB, pochodne AKW inne niż dihydropirydynowe i iwabradyna nie były rozważane z uwagi na ich powszechnie znany wpływ na tętno), w tym m.in.: trimetazydyna, ranolazyna, azotany długodziałające, nikorandil, dihydropirydyny	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne, równoległe lub skrzyżowane, przeprowadzone metodą pojedynczej lub podwójnej ślepej próby (ograniczenie do prac w języku angielskim, francuskim i hiszpańskim); horyzont ≥ 1 tydz.	co najmniej jeden spośród poniższych: parametry testu wysiłkowego (całkowity czas ćwiczeń, czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, czas do wystąpienia bólu dławicowego), tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego, tygodniowe zużycie azotanów krótko działających	metaanaliza sieciowa*
Marrs 2010	ocena ranolazyny jako skutecznego i bezpiecznego leku stosowanego pierwszej linii w leczeniu chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	chorzy z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	ranolazyna o przedłużonym uwalnianiu	randomizowane, kontrolowane badania kliniczne (opublikowane w języku angielskim)	skuteczność i bezpieczeństwo	przedstawiono i omówiono wyniki z poszczególnych badań

Opracowanie	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porów-	
Nash 2008	ocena skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej	chorzy ze stabilną dławicą piersiową	ranolazyna	preferowano randomizowane badania kliniczne dotyczące skuteczności	brak informacji	przedstawiono i omówiono wyniki z poszczególnych badań
Siddiqui 2006	przegląd dotyczący stosowania ranolazyny w przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej	chorzy z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	ranolazyna	preferowane były duże, kontrolowane badania z odpowiednią metodologią statystyczną	brak informacji	przedstawiono i omówiono wyniki z poszczególnych badań
* ze względu na ograniczoną liczbę badań dla ranolazyny oraz fakt, że metaanaliza jest bardziej odpowiednia w przypadku klas leków udokumentowanych w kilku badaniach, względny efekt ranolazyny w porównaniu do trimetazydyny (dla wyników testu wysiłkowego) wyznaczono w oparciu o dostosowane porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator (placebo).						

6.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej.

Tab. 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I).

Opracowanie wtórne	Informacja dot. konfliktu interesów	Informacja dot. źródła finansowania pracy
Banon 2014	tak	brak informacji
Danchin 2011	informacje podane wyłącznie w odniesieniu do opisywanego badania VASCO	
Marrs 2010	tak	brak informacji
Nash 2008	przedstawiono informacje o konflikcie interesów	brak informacji
Siddiqui 2006	tak	brak informacji

Tab. 5. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. II).

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg AOTM
Banon 2014	Do lipca 2013: <ul style="list-style-type: none"> • <i>the Cochrane Register of Controlled Trials</i>, • EMBASE, • MEDLINE. 	brak informacji	tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia	7 RCT: <ul style="list-style-type: none"> • CARISA, • ERICA, • MARISA, • Pepine 1999, • RAN080 (2005), • TERISA, • Thadani 1994. 	IB
Danchin 2011	Do 17 maja 2010: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE, • MEDLINE. 	brak informacji	tak	zamieszczono schemat z informacją o powodach wykluczenia	218 RCT (213 prac)*: <ul style="list-style-type: none"> • 170 badań dot. czasu ćwiczeń na bieżni, • 126 badań dot. czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm, • 111 badań dot. czasu do wystąpienia bólu dławicowego, • 108 badań dot. częstości ataków bólu dławicowego, • 79 badań dot. zużycia nitrogliceryny. 	IA
Marrs 2010	Do sierpnia 2009: <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE (od 1966 r.), • Cochrane, • <i>International Pharmaceutical Abstracts</i> (od 1970 r.). 	przedstawione słowa kluczowe	brak informacji	brak	4 RCT: <ul style="list-style-type: none"> • CARISA, • ERICA, • MARISA, • MERLIN-TIMI36. 	IB

Opracowanie wtórne	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Strategia wyszukiwania badań	Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	Opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Klasyfikacja wg A:TM
Nash 2008	Do czerwca 2008: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE, • PubMed, • Google, • Scopus. 	przedstawione słowa kluczowe	brak informacji	brak	4 RCT: <ul style="list-style-type: none"> • CARISA, • ERICA, • MARISA, • MERLIN-TIMI36. 	IB
Siddiqui 2006	Od 1980 r. do 3 kwietnia 2006: <ul style="list-style-type: none"> • EMBASE, • MEDLINE, • AdisBase. 	przedstawione słowa kluczowe	brak informacji	brak	3 RCT: <ul style="list-style-type: none"> • CARISA, • ERICA, • MARISA. 	IB

* w opracowaniu nie przedstawiono wykazu włączonych badań, w tym informacji o liczbie i rodzaju badań włączonych dla poszczególnych leków.

6.1.3 Wyniki opracowań wtórnych

6.1.3.1 Banon 2014

Autorzy opracowania Banon 2014 nie przeprowadzili metaanalizy wyników i ograniczyli się do przedstawienia oraz omówienia wyników z poszczególnych badań włączonych w wyniku przeglądu systematycznego. Celem opracowania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny z placebo lub standardową terapią przeciwdławicową stosowaną w leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową.

Wyniki przeglądu wykazały, że stosowanie ranolazyny wiąże się z poprawą parametrów testu wysiłkowego takich jak: czas trwania ćwiczenia, czas do wystąpienia bólu dławicowego oraz czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST. Ponadto, dodanie ranolazyny do standardowej terapii przeciwdławicowej skutkuje zmniejszeniem częstości ataków bólu dławicowego oraz zmniejszeniem zużycia nitrogliceryny. Dostępne dowody wskazują na zależność pomiędzy dawką ranolazyny a uzyskiwaną odpowiedzią, przy czym autorzy opracowania Banon 2014 włączyli do analizy badania dla ranolazyny w szerokim zakresie dawek – od 30 mg t.i.d. do 1000 mg b.i.d. W szczególności wyniki wskazują, że w celu osiągnięcia skuteczności i tolerancji ranolazyny należy rozpocząć leczenie dawką 500 mg b.i.d. (dawka wymagana do kontrolowania objawów bólu dławicowego).

Wyniki przeprowadzonego przeglądu nie dostarczyły dowodów na występowanie znaczących zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania ranolazyny. Pomimo braku bezpośrednich porównań w odniesieniu do przeżycia, odsetki przeżyć pacjentów w grupie ranolazyny w badaniu MARISA i CARISA były zbliżone do wartości odsetków u pacjentów z ciężką, przewlekłą, stabilną dławicą piersiową przedstawionych w innych, wcześniejszych badaniach (zakres od 4% do 13%). W związku z powyższym autorzy opracowania Banon 2014 sugerują, że ranolazyna nie wpływa na przeżycie pacjentów.

Podsumowując, wyniki przeglądu wykazały (według autorów opracowania), że ranolazyna skutecznie poprawia wyniki testu wysiłkowego i zmniejsza częstość ataków bólu dławicowego i zużycie nitrogliceryny u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową z powodu choroby wieńcowej. Ranolazyna jest skuteczna zarówno w monoterapii jak i po dodaniu do standardowego leczenia przeciwdławicowego. Ponadto, ranolazyna wydaje się mieć korzystny profil bezpieczeństwa, co czyni ją atrakcyjną alternatywą dla pacjentów, którzy mają nietolerancję beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego. Dostępne dane sugerują, że ranolazyna powinna być wskazana u pacjentów, u których objawy dławicy piersiowej utrzymują się pomimo stosowania standardowego farmakologicznego leczenia przeciwdławicowego.

6.1.3.2 Danchin 2011

W opracowaniu wtórnym Danchin 2011, analiza wyników dla ranolazyny w porównaniu z placebo wykazała, że:

- w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej (łączy efekt):
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem ćwiczeń osiąganym w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do placebo, oszacowana wielkość efektu (ang. *effect size*, ES) wynosi $ES=0,29$, 95% $CI=(0,09; 0,50)$, co odpowiada różnicy 35 sekund, 95% $CI=(11; 60)$;
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z tendencją do uzyskiwania dłuższego czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm w porównaniu do placebo, przy czym wynik jest nieistotny statystycznie, $ES=0,33$, 95% $CI=(-0,03; 0,69)$, co odpowiada różnicy 40 sekund, 95% $CI=(-4; 83)$;
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do wystąpienia bólu dławicowego ocenianym w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do placebo, $ES=0,31$, 95% $CI=(0,09; 0,53)$, co odpowiada różnicy 37 sekund, 95% $CI=(11; 64)$;
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą tygodniową liczbą ataków bólu dławicowego w porównaniu do placebo, $ES=-0,83$, 95% $CI=(-1,34; -0,31)$;
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z tendencją do mniejszego tygodniowego zużycia azotanów krótko działających w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej, $ES=-0,85$, 95% $CI=(-2,15; 0,45)$;
- w przypadku monoterapii:
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem ćwiczeń osiąganym w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do placebo, $ES=0,40$, 95% $CI=(0,24; 0,55)$, co odpowiada różnicy 48 sekund, 95% $CI=(29; 66)$;
 - stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianym w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do placebo, $ES=0,52$, 95% $CI=(0,36; 0,67)$, co odpowiada różnicy 62 sekund, 95% $CI=(42; 80)$.

Porównanie trimetazydyny z ranolazyną, przeprowadzone jako porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator (placebo) wykazało, że:

- w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej (łączy efekt):
 - stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do uzyskiwania dłuższego czasu ćwiczeń osiąganego w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do ranolazyny, $ES=0,06$, 95% $CI=(-0,24; 0,37)$, co odpowiada różnicy 7 sekund, 95% $CI=(-29; 44)$;
 - stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do uzyskiwania dłuższego czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianego w trakcie testu wy-

siłkowego w porównaniu do ranolazyny, ES=0,17, 95% CI=(-0,27; 0,61), co odpowiada różnicy 20 sekund, 95% CI=(-32; 73);

- stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do uzyskiwania dłuższego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianym w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do ranolazyny, ES=0,05, 95% CI=(-0,32; 0,42), co odpowiada różnicy 6 sekund, 95% CI=(-38; 50);
- w przypadku monoterapii:
 - stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do uzyskiwania dłuższego czasu ćwiczeń osiąganego w trakcie testu wysiłkowego w porównaniu do ranolazyny, ES=0,60, 95% CI=(-0,16; 1,35), co odpowiada różnicy 72 sekund, 95% CI=(-19; 162);
 - nie można wnioskować o różnicy pomiędzy trimetazydyną a ranolazyną w zakresie czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianego w trakcie testu wysiłkowego, ES=0,00, 95% CI=(-0,73; 0,72), co odpowiada różnicy 0 sekund, 95% CI=(-88; 86);
 - stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do mniejszej tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego w porównaniu do ranolazyny, bez uzyskania istotności statystycznej, ES=-0,92, 95% CI=(-1,84; -0,00);
 - stosowanie trimetazydyny wiąże się z tendencją do mniejszego tygodniowego zużycia azotanów krótko działających w porównaniu do ranolazyny, bez uzyskania istotności statystycznej, ES=-0,67, 95% CI=(-2,18; 0,84).

6.1.3.3 Marris 2010

Autorzy opracowania Marris 2010 nie przeprowadzili metaanalizy wyników i ograniczyli się do przedstawienia oraz omówienia wyników z poszczególnych badań włączonych w wyniku przeglądu systematycznego. Celem opracowania była ocena ranolazyny jako skutecznego i bezpiecznego leku stosowanego w pierwszej linii w leczeniu chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową.

Dowody wykazały, że monoterapia ranolazyną o przedłużonym uwalnianiu jest skuteczna w zakresie zwiększania tolerancji wysiłkowej u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową. Zdolność ranolazyny do poprawy parametrów ETT i zmniejszenia częstości występowania ataków bólu dławicowego została udokumentowana również w przypadku terapii skojarzonej z beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego i azotanami długodziałającymi. Niemniej, użyteczność ranolazyny jako leku stosowanego w pierwszej linii leczenia pozostaje według autorów opracowania wątpliwa. Wynika to z braku badań klinicznych, w których oceniano częstość występowania bólu dławicowego i zużycie nitrogliceryny w przypadku stosowania ranolazyny w monoterapii. Jak wskazują autorzy opracowania Marris 2010, w przypadku, gdy objawy dławicy piersiowej występują u pacjentów pomimo tradycyjnej terapii przeciwdławicowej pierwszego rzutu, należy rozważyć stosowanie ranolazyny przed rewaskularyzacją.

U pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, którzy mają przeciwwskazania do stosowania tradycyjnej terapii przeciwdławicowej, i którzy otrzymują również leki obniżające ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, należy rozważyć ranolazynę w monoterapii jako terapię pierwszego rzutu.

6.1.3.4 Nash 2008

Autorzy przeglądu Nash 2008 wskazują na korzystny efekt wynikający z dodania ranolazyny do wcześniejszego, standardowego leczenia przeciwdławicowego jaki wykazano w badaniu ERICA (terapia amlodypiną w skojarzeniu z placebo lub ranolazyną). Jednocześnie wskazują na brak dużych badań analizujących różne terapie skojarzone mające na celu złagodzenie objawów dławicy piersiowej. Pomimo stosowania standardowej terapii przeciwdławicowej lub rewaskularyzacji, lub obu metod, wielu pacjentów ma objawy dławicy piersiowej po roku od CABG lub PCI, a ok. 25-60% pacjentów wymaga modyfikacji leczenia przeciwdławicowego. Ranolazyna może stanowić dodatkową opcję dla tych pacjentów.

Według autorów opracowania Nash 2008, ranolazyna jest skutecznym lekiem w leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej. Do skutków ubocznych jej stosowania należą: zawroty głowy, zaparcia, nudności i możliwość wydłużenia odstępu QTc. Jednocześnie nie zaobserwowano wzrostu w częstości występowania wielokształtnego częstoskurczu komorowego (TdP). Tym samym ranolazyna wydaje się stanowić bezpieczny lek dodatkowy do obecnie stosowanych leków przez lekarzy u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową wymagających agresywnej wielolekowej terapii przeciwdławicowej. Dzięki zastosowaniu ranolazyny u wielu z tych pacjentów będzie możliwe uniknięcie lub opóźnienie rewaskularyzacji.

6.1.3.5 Siddiqui 2006

Przegląd wyników badań włączonych do opracowania Siddiqui 2006 wykazał, że ranolazyna w monoterapii znacząco wydłuża czas trwania ćwiczeń u chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową (u których przerwano leczenie innymi lekami przeciwdławicowymi z wyjątkiem azotanów). Wyraźnie widoczna była zależność pomiędzy dawką w zakresie od 500 do 1 500 mg b.i.d. a uzyskiwaną odpowiedzią w przypadku ranolazyny stosowanej w monoterapii (wyniki z badania MARISA). Jako lek dodatkowy, ranolazyna wykazała znaczącą skuteczność przeciwdławicową u chorych z niedostateczną kontrolą za pomocą dawek terapeutycznych innych leków przeciwdławicowych (antagonisty kanału wapniowego i atenolol), w tym amlodypiną w maksymalnej zalecanej dawce (10 mg q.d.). W badaniach tych ranolazyna wydłużała czas ćwiczeń oraz obniżała częstość ataków bólu dławicowego i zużycie nitrogliceryny. Lek poprawiał również wynik kwestionariusza SAQ dla częstości bólu dławicowego. Ranolazyna był skuteczna bez względu na wiek czy obecność niewydolności serca lub cukrzycy.

Ranolazyna była dobrze tolerowana w monoterapii oraz w skojarzeniu z azotanami, beta-blokerami i antagonistami kanału wapniowego w populacji chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, w tym chorych z chorobami współistniejącymi. W badaniach farmakodynamicznych wykazano, że ranolazyna jest stosunkowo wolna od występowania znaczących zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, włączając hemodynamikę, przewodzenie i kurczliwość. Stwierdzenie to było spójne we wszystkich badaniach włączonych dla ranolazyny. Pomimo wykazania wpływu ranolazyny na wydłużanie odstępu QTc nie stwierdzono przypadku wielokształtnego częstoskurczu komorowego, a znaczenie kliniczne wydłużenia odstępu QTc pozostaje nieznane. Niemniej jednak, rozsądne jest unikanie stosowania ranolazyny u pacjentów ze znanym wydłużeniem odstępu QTc lub otrzymujących inne leki o podobnym wpływie na przewodzenie.

Podsumowując, u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, ranolazyna w monoterapii wykazała poprawę czasu trwania ćwiczeń (pomiar po 12 godz. od podania dawki leku, „trough”) w sposób zależny od dawki, w porównaniu z placebo. Ranolazyna była również skuteczna jako terapia dodana u chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, u których objawy choroby były niekontrolowane pomimo standardowego leczenia przeciwdławicowego. Ponadto, lek ten był dobrze tolerowany w randomizowanych badaniach klinicznych, bez jawnego wpływu na hemodynamikę lub przewodzenie, poza niewielkim wydłużeniem odstępu QTc (ale bez wystąpienia TdP). Co ważne, wyniki skuteczności i tolerancji ranolazyny były niezależne od wieku i chorób współistniejących.

6.2 Przegląd badań pierwotnych dla ranolazyny

Do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (Ranexa®) zakwalifikowano dziewięć badań (37 publikacji):

- jedno badanie porównujące ranolazynę bezpośrednio z iwabradyną i placebo: Villano 2013,
- siedem badań porównujących ranolazynę z placebo: CARISA, ERICA, MARISA, Mehta 2011, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999, TERISA,
- jedno badanie będące kontynuacją badania CARISA oraz TERISA – badanie ROLE opisane w rozdziale 14,
- jedną pracę, która była analizą wyników badań CARISA i ERICA, i w której przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa ranolazyny (łącznie dla obu badań), których nie zawarto w publikacjach włączonych dla poszczególnych badań – praca Rich 2007 opisana w rozdziale 15.

Sposób raportowania wyników w badaniu Villano 2013 uniemożliwia ich analizę statystyczną (brak informacji o liczbie pacjentów, dla których zaprezentowano wyniki) i tym samym wnioskowanie o przewadze jednej z analizowanych terapii nad drugą. Ponieważ jest to jedyne badanie bezpośrednio porównujące ranolazynę z iwabradyną, zdecydowano się na jego włączenie do przeglądu. Przyjęto założenie, że wyniki raportowane w ww. badaniu przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów, co umożliwiło przeprowadzenie porównania bezpośredniego skuteczności ranolazyny i iwabradyny.



Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego dla produktu Ranexa®, po 2-4 tygodniach leczenia od rozpoczęcia terapii ranolazyną w najniższej zalecanej dawce początkowej (375 mg b.i.d.) należy dobierać indywidualnie dawkę do 500 mg b.i.d., i zależnie od odpowiedzi pacjenta, ponownie aż do zalecanej maksymalnej dawki (750 mg b.i.d.). Należy zatem przyjąć, że podane w ChPL 2-4 tyg. to czas potrzebny na wystąpienie odpowiedzi na leczenie ranolazyną. Z tego względu w niniejszym przeglądzie przyjęto, że do analizy skuteczności klinicznej dla ranolazyny należy włączyć badania, w których czas obserwacji wynosił ≥ 4 tyg.

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania, w których oceniano odpowiednie punkty końcowe.

6.2.1 Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych w systemach baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu innych niż badania włączone w wyniku przeszukania baz danych EMBASE, PubMed oraz *the Cochrane Library*. W tabeli poniżej przedstawiono wykaz badań z opublikowanymi wynikami wraz z powodem ich odrzucenia bądź informacją o włączeniu do niniejszego przeglądu.

Tab. 6. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – ranolazyna.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT00099788	Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes	Badanie włączone w wyniku przeglądu badań pierwotnych (MERLIN-TIMI36)
NCT00570089	Microvascular Coronary Disease In Women: Impact Of Ranolazine	Badanie włączone w wyniku przeglądu badań pierwotnych (Mehta 2011)
NCT00091429	Ranolazine SR in Patients With Chronic Angina Who Remain Symptomatic Despite Maximal Treatment With Amlodipine	Badanie włączone w wyniku przeglądu badań pierwotnych (ERICA)
NCT01442038	Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post- Percutaneous Coronary Intervention (PCI) (RIVER-PCI)	Badanie odrzucone w wyniku przeglądu badań pierwotnych (Weisz 2013)
NCT01163721	Exploratory Study to Access the Metabolic Effects of Ranolazine in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus When Added to Ongoing Non-insulin Antidiabetic Therapy	Niewłaściwa populacja – badanie dotyczy ranolazyny w cukrzycy typu 2
NCT01163734	Ranolazine in Diastolic Heart Failure (RALI-DHF)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z rozkurczową niewydolnością serca
NCT01996618	Study to Reduce Symptoms of Premature Beats With Ranolazine (RSVP)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z przedwczesnymi pobudzeniami komorowymi
NCT01590979	Randomized Double Blind Control Trial on Effects of Ranolazine on New Onset Atrial Fibrillation	Niewłaściwa populacja – pacjenci z migotaniem przedsionków
NCT00998218	Effect of Ranolazine on Arrhythmias and Microvolt T- Wave Alternans (MVTWA) Patients With LV Dysfunction	Niewłaściwa populacja – pacjenci z dysfunkcją lewej komory serca
NCT01797484	Reduction of Ischemic Myocardium With Ranolazine-Treatment in Patients With Acute Myocardial Ischemia (RIMINI-Pilot)	Porównanie dwóch dawek ranolazyny
NCT00644332	An Open-label, Multi-center Study Evaluating the Validity, Reliability, and Responsiveness of a New Female-specific Angina Questionnaire in Women With Chronic Angina Treated With Ranolazine Extended-release Tablets (CVT 3041)	Nie jest to badanie randomizowane
NCT01648205	Efficacy Study of Sodium Channel Blocker in LQT3 Patients	Nie jest to badanie randomizowane
NCT01705509	The Effects of Ranolazine on CPET Parameters in Ischemic Cardiomyopathy Patients (ERIC)	Brak komparatora
NCT01728025	Long Term Prophylactic Therapy of Congenital Long QT Syndrome Type III (LQT3) With Ranolazine	Brak komparatora
NCT00657514	Ranolazine Versus Placebo Effects on Exercise Tolerance in Patients With Heart Disease and Peripheral Arterial Disease	Do grupy kontrolnej włączono wyłącznie zdrowych pacjentów (N=6)

6.2.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi, w tym pięć z grupami równoległymi. Badanie Villano 2013 było badaniem jednoośrodkowym, zaś w badaniu Mehta 2011 nie podano informacji o liczbie bądź lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu. Pozostałe badania były badaniami wieloośrodkowymi i międzynarodowymi. Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 1 tygodnia do 348 dni (mediana). Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana – od 46 do 6 560 pacjentów.

We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. W przypadku trzech badań (CARISA, TERISA, Villano 2013) autorzy zamieścili uzasadnienie liczebności próby.

Dokładną charakterystykę badań klinicznych dla ranolazyny włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 7 oraz Tab. 8.

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. I).

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
CARISA	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d., amlodypina 5 mg q.d., diltiazem 180 mg q.d. 	118, ośrodki ambulatoryjne w kilku krajach	823	okres przed randomizacją: 2 tyg. okres po randomizacji: 14 tyg. *	pacjenci z CAD i min. trzymiesięczną historią wysiłkowej dławicy piersiowej	ranolazyna 750 mg b.i.d. N=279 ranolazyna 1000 mg b.i.d. N=275	placebo N=269
ERICA	<ul style="list-style-type: none"> amlodypina 10 mg q.d., LAN. 	48, Europa wschodnia, Kanada, USA	565	okres przed randomizacją: 2 tyg. okres po randomizacji: 7 tyg. (w tym 1 tydz. fazy początkowej)	dorośli pacjenci z przewlekłą stabilną dławicą piersiową i historią CAD	ranolazyna 1000 mg b.i.d. N=281	placebo N=284
MARISA	brak	52, Czechy, Kanada, Polska, USA	191	okres przed randomizacją: 1 tydz. okres po randomizacji: 1 tydz. follow-up: 1-6 tyg.	pacjenci z wysiłkową dławicą piersiową	ranolazyna 500 mg b.i.d. N=191 ranolazyna 1000 mg b.i.d. N=191 ranolazyna 1500 mg b.i.d. N=191	placebo N=191

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Mehta 2011	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego, • beta-blokery, • ACE-I, • ARB, • azotany. 	brak danych	20	okres po randomizacji: 4 tyg. **	kobiety z dławicą, objawami niedokrwienia mięśnia sercowego i bez obstrukcyjnej CAD	ranolazyna 500/1000 mg b.i.d. **** N=20	placebo N=20
MERLIN-TIMI36	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego, • ARB, • beta-blokery, • klopidogrel lub tiklodypina, • statyny. 	442, Austria, Belgia, Czechy, Francja, Gruzja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska, Południowa Afryka, Rosja, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy,	6 560	okres po randomizacji: mediana 348 dni	pacjenci z NSTEMI ACS (pacjenci w ciągu 48 godz. od wystąpienia objawów niedokrwienia)	ranolazyna 1000 mg b.i.d. ***** N=3 279	placebo N=3 281
Pepine 1999	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego, • beta-blokery. 	49, Kanada, Meksyk, USA	312	okres przed randomizacją: brak danych okres po randomizacji: 1 tydz.	pacjenci z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	ranolazyna 267 mg t.i.d. N=312 ranolazyna 400 mg b.i.d. N=312 ranolazyna 400 mg t.i.d. N=312	placebo N=312
TERISA	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego, • beta-blokery, • LAN. 	104, Białoruś, Bułgaria, Czechy, Gruzja, Izrael, Kanada, Niemcy, Polska, Rosja, Serbia, Słowacja, Słowenia, Ukraina, USA	949	okres przed randomizacją: 4 tyg. okres po randomizacji: 8 tyg.	pacjenci z CAD, cukrzycą typu 2 i stabilną dławicą piersiową	ranolazyna 500/1000 mg b.i.d. ***** N=473	placebo N=476

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Villano 2013	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego, • ARB, • antyagreganty, • beta-blokery, • diuretyki, • inhibitory ACE, • azotany, • statyny. 	1, Włochy	46	okres po randomizacji: 4 tyg.	pacjenci ze stabilną, pierwotną dławicą mikronaczyniową	ranolazyna 375 mg b.i.d. N=15	iwabradyna 5 mg b.i.d. N=16 placebo N=15
<p>* 12 tyg. dla analizy skuteczności i dodatkowe 14 dni dla analizy bezpieczeństwa; ** 4 tyg. pierwszej terapii, 2 tyg. okresu wymywania i następnie 4 tyg. drugiej terapii; *** ranolazyna w dawce 500 mg b.i.d. przez pierwsze 2 tyg. zwiększona w przypadku tolerancji leku do 1000 mg b.i.d. w kolejnych 2 tyg.; **** początkowo pacjenci otrzymali 200 mg ranolazyny (lub placebo) dożylnie przez okres 1 godz., następnie 80 mg/h infuzji dożylnej (zredukowanej do 40 mg/h w przypadku pacjentów z oszacowanym klirensiem kreatyniny mniejszym niż 30 ml/min) w ciągu 12-96 godz.; ***** ranolazyna w początkowej dawce 500 mg b.i.d. przez 1 tydz., w przypadku tolerancji dawkę zwiększano do 1000 mg b.i.d. (pacjenci przyjmujący werapamil lub diltiazem przyjmowali ranolazynę w dawce 500 mg b.i.d.).</p>							

Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
CARISA	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
ERICA	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
MARISA	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	skrzyżowane	opisany	opisane	brak
Mehta 2011	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	skrzyżowane	opisany	opisane	brak
MERLIN-TIMI36	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Pepine 1999	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	skrzyżowane	opisany	opisane	brak
TERISA	wieośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Villano 2013	jednośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak

6.2.3 Opis populacji

W Tab. 9 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia, zaś kryteria wykluczenia nie zostały przedstawione tylko w badaniu Villano 2013.

We wszystkich badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup. Jedynie w badaniu MARISA nie podano informacji o terapii współistniejącej. Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 10, Tab. 11 oraz Tab. 12.

Tab. 9. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
CARISA	pacjenci z CAD (potwierdzona angiograficznie, udokumentowany wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub dodatni wynik nieinwazyjnego testu obciążeniowego); trwający ≥ 3 mc-e wywiad wysiłkowej dławicy piersiowej; odstawienie leków przeciwdławicowych (innych niż terapia w tle) co najmniej 5 dni przed pierwszym testem wysiłkowym; powtarzalne epizody dławicy piersiowej; niedokrwienne obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm; ograniczona wydolność wysiłkowa na bieżni (3-9 min., zmodyfikowany protokół Bruce'a) podczas stosowania wymaganego leczenia przeciwdławicowego w tle – najczęściej stosowanych w praktyce klinicznej leków i dawek (atenolol 50 mg q.d., amlodypina 5 mg q.d. lub diltiazem 180 mg q.d.)	czynniki uniemożliwiające zadowalającą interpretację EKG (np. obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm (w którymkolwiek odprowadzeniu) w spoczynku, blok lewej odnogi pęczka Hisa, terapia digoksyną); niewydolność serca (klasa III lub IV), ostry zespół wieńcowy lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 2 m-cy.
ERICA	wiek ≥ 18 lat; udokumentowana CAD w wywiadzie ($\geq 60\%$ zwężenie co najmniej 1 głównej tętnicy wieńcowej potwierdzone za pomocą angiografii, wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub odwracalny, indukowany stresem defekt perfuzji zidentyfikowany za pomocą obrazowania radioizotopowego lub echokardiograficznego); przewlekła, stabilna dławica piersiowa trwająca ≥ 3 mc-e; ≥ 3 epizody dławicy piersiowej/tydz. w ciągu 2-tyg. okresu kwalifikacyjnego (pomimo terapii amlodypiną w dawce 10 mg q.d.); rozpoczęcie terapii amlodypiną (10 mg q.d.) ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem okresu kwalifikacyjnego; zaprzestanie stosowania innych leków przeciwdławicowych (z wyjątkiem długodziałających azotanów i nitrogliceryny podjęzykowej, jeśli były wymagane); długodziałające azotany były dozwolone jeżeli były przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 2 tyg. przed rozpoczęciem badania	niewydolność serca, klasa IV skali NYHA; zawału mięśnia sercowego w wywiadzie lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 2 m-cy; aktywne, ostre zapalenie mięśnia sercowego; zapalenie osierdzia; kardiomiopatia przerostowa; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; TdP w wywiadzie; przyjmowanie leków o znanym wpływie na wydłużenie odstępu QTc; odstęp QTc > 500 ms na początku badania; stosowanie inhibitorów cytochromu P450-3A4; klinicznie istotna choroba wątroby; klirens kreatyniny < 30 ml/min; choroba przewlekła, która może wpływać na przestrzeganie protokołu; stosowanie dowolnego preparatu naparstnicy, perheksyliny, trimetazydyny, beta-blokerów, antagonistów kanału wapniowego (innych niż amlodypina) – pacjenci leczeni ww. lekami musieli zaprzestać ich stosowania na ≥ 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; uczestnictwo w innym badaniu klinicznych w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania
MARISA	wiek ≥ 21 lat; udokumentowana CAD; trwająca ≥ 3 mc-e historia wysiłkowej dławicy piersiowej z odpowiedzią na leczenie beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego lub długodziałającymi azotanami; przerwanie terapii lekami przeciwdławicowymi z wyjątkiem nitrogliceryny podjęzykowej (jeśli konieczna)	stan, który może wpływać na interpretację EKG lub ETT (np. terapia dioksyną, obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm podczas odpoczynku, blok lewej odnogi pęczka Hisa, rozrusznik serca); niewydolność serca, klasa III lub IV w skali NYHA; niestabilna dławica piersiowa; zawał mięśnia sercowego; dowolna procedura rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 2 m-cy przed włączeniem do badania; skorygowany odstęp QT (QTc) > 500 ms lub stosowanie dowolnego leku o znanym wpływie na wydłużanie odcinka QTc; zapotrzebowanie na leki lub żywność wpływającą na metabolizm cytochromu P450-3A4

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Mehta 2011	kobiety z oznakami i objawami niedokrwienia mięśnia sercowego (ból w klatce piersiowej, nieprawidłowy wynik rutynowego testu wysiłkowego), brak obstrukcyjnej CAD (<50% zwężenie naczyń wieńcowych w zakresie nasierdziowych tętnic) we wskazanej klinicznie koronarografii z nieprawidłowym wynikiem CMR (≥10% niedokrwienie mięśnia sercowego) w ciągu ostatnich 12 m-cy	przeciwwskazania do zaprzestania stosowania azotanów, antagonistów kanału wapniowego i alfa- lub beta-blokerów na 24 godz. przed badaniem; przeciwwskazania do CMR, w tym wszczepiony kardiowerter-defibrylator, rozrusznik serca i ostra klaustrofobia; niewydolność wątroby, wydłużenie odstępu QT, niewydolność nerek; stosowanie leków, które hamują CYP3A, tj. diltiazem, werapamil, ketokonazol, makrolidy i inhibitory proteazy HIV; kobiety <18 rż (włączono 3 kobiety w wieku rozrodczym), ciąża lub okres karmienia; stosowanie leków wydłużających odstępn QT; oczekiwana długość życia <6 m-cy
MERLIN-TIMI36	wiek ≥18 lat; objawy zgodne z niedokrwieniem mięśnia sercowego w czasie odpoczynku, trwające co najmniej 10 min. i występujące w ciągu ostatnich 48 godz.; co najmniej jeden z następujących wskaźników umiarkowanego do wysokiego ryzyka zgonu lub nawracających incydentów niedokrwieniowych: podwyższony biomarker martwicy, obniżenie odcinka ST o ≥1 mV, cukrzyca, umiarkowany lub wysoki (≥3) wynik ryzyka TIMI dla niestabilnej dławicy piersiowej/NSTEMI	wstrząs kardiogeny; przetrwałe uniesienie odcinka ST; pomyślnie zakończona rewaskularyzacja istotnego zwężenia przed randomizacją; klinicznie istotna choroba wątroby; schyłkowa niewydolność nerek wymagająca dializy; terapia lekami o znanym wpływie na wydłużanie odstępu QT; nieprawidłowości w EKG, które zakłócają interpretację EKG rejestrowanym metodą Holtera; oczekiwana długość życia <12 m-cy
Pepine 1999	pacjenci z przewlekłą (trwającą ≥3 mc-e) stabilną dławicą piersiową, którzy uzyskali odpowiedź na konwencjonalne leczenie przeciwdławicowe; niedokrwienie indukowane wysiłkiem definiowane jako poziome lub skośne do dołu obniżenie odcinka ST o ≤1 mm utrzymujące się w trzech kolejnych cyklach	przerost lewej komory serca; preekscytacja; zaburzenia przewodzenia; rozrusznik serca, niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; niewydolność serca (klasa III lub IV w skali NYHA); nieskorygowana zastawkowa lub wrodzona wada serca; zapotrzebowanie na digoksynę lub długodziałające azotany; niestabilna cukrzyca; stany kliniczne, które mogłyby wpłynąć na obserwację w badaniu
TERISA	udokumentowana historia cukrzycy typu 2 i CAD; trwająca ≥3 mc-e przewlekła, stabilna dławica piersiowa; wcześniejsza terapia przeciwdławicowa jednym bądź dwoma lekami (beta-blokery, antagonisty kanału wapniowego, długodziałające azotany) w stabilnej dawce przez ≥2 tyg. przed włączeniem do badania	objawy niewydolności serca, klasa III lub IV w skali NYHA; ostre zespoły wieńcowe w ciągu ostatnich 2 m-cy; planowana rewaskularyzacja wieńcowa w okresie trwania badania; udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 6 m-cy poprzedzających badanie przesiewowe; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; klinicznie istotne zaburzenia czynności wątroby; wcześniejsza terapia ranolazyną; dializy

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Villano 2013	<p>diagnoza stabilnej, pierwotnej dławicy mikronaczyniowej w oparciu o: (i) historię wysiłkowej dławicy piersiowej, (ii) obniżenia odcinka ST o ≥ 1 mm spowodowane wysiłkiem, (iii) prawidłowa koronarografia, (iv) brak jakiegokolwiek choroby serca, w tym dławica naczynioskurczowa, (v) prawidłowe badanie echokardiograficzne z brakiem przerostu lewej komory serca, (vi) rezerwa przepływu wieńcowego $< 2,5$ w lewej przedniej zstępującej tętnicy wieńcowej oceniona za pomocą odpowiedzi wieńcowego przepływu krwi (CBF) na podstawie odpowiedzi na adenozynerg badaniu przezklatkowej echokardiografii dopplerowskiej; suboptymalna kontrola objawów przy konwencjonalnej terapii antyniedokrwiennej, na co wskazuje występowanie 1 epizodu/tydz.; brak wcześniejszego zażywania leków objętych badaniem; brak wyraźnych przeciwwskazań do przyjmowania iwabradyny lub ranolazyny</p>	brak danych

Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. I).

Badanie	CARISA			ERICA		MARISA
	ranolazyna 750 mg b.i.d.	ranolazyna 1000 mg b.i.d.	placebo	ranolazyna 1000 mg b.i.d.	placebo	wszyscy pacjenci
N	279	275	269	281	283	191
wiek (lata)	64,3 (SD=9,3)	63,9 (SD=9,3)	63,7 (SD=8,9)	62,0 (SD=8,7)	61,3 (SD=9,0)	64,3 (SD=9,4)
pleć męska (%)	77,8	79,6	75,1	25,6	25,8	73,3
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> • atenolol, 50 mg: N=119 (42,7%), • amlodypina, 5 mg: N=86 (30,8%), • diltiazem, 180 mg: N=74 (26,5%). 	<ul style="list-style-type: none"> • atenolol, 50 mg: N=117 (42,5%), • amlodypina, 5 mg: N=89 (32,4%), • diltiazem, 180 mg: N=69 (25,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> • atenolol, 50 mg: N=118 (43,9%), • amlodypina, 5 mg: N=81 (30,1%), • diltiazem, 180 mg: N=70 (26,0%). 	• azotany długo-działające : 46%	• azotany długo-działające : 43%	-
Częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	4,3 (SD=5,3)	4,5 (SD=5,4)	4,6 (SD=5,7)	5,59 (SE=0,21) *	5,68 (SE=0,26) **	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	4,0 (SD=7,7)	3,7 (SD=6,9)	4,0 (SD=6,7)	4,43 (SE=0,26) *	5,02 (SE=0,33) **	-
Wywiad						
nadciśnienie tętnicze	N=177 (63,4%)	N=177 (64,4%)	N=173 (64,3%)	-	-	-
cukrzyca	N=68 (24,4%)	N=64 (23,3%)	N=57 (21,2%)	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	N=58 (20,8%)	N=65 (23,6%)	N=54 (20,1%)	N=100 (35,6%)	N=98 (34,6%)	-
zawał mięśnia sercowego	N=166 (59,5%)	N=158 (57,5%)	N=150 (55,8%)	N=218 (77,6%)	N=233 (82,3%)	52,3%
niewydolność serca	-	-	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	N=87 (31,2%)	N=78 (28,4%)	N=77 (28,6%)	N=146 (52,0%)	N=145 (51,2%)	-
CABG	N=53 (19,0%)	N=56 (20,4%)	N=36 (13,4%)	N=28 (10,0%)	N=34 (12,0%)	27,7%
PCI	N=46 (16,5%)	N=53 (19,3%)	N=53 (19,7%)	N=34 (12,1%)	N=25 (8,8%)	32,5% ***
dyslipidemia	-	-	-	-	-	-
udar mózgu	-	-	-	-	-	-
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	-	-
Choroby współistniejące						
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-	16,8% (klasa I/II)

Badanie	CARISA			ERICA		MARISA
chromanie przestankowe	-	-	-	N=39 (13,9%)	N=32 (11,3%)	9,4%
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-	-	6,8%
cukrzyca	-	-	-	N=52 (18,5%)	N=54 (19,1%)	24,1%
nadciśnienie	-	-	-	N=246 (87,5%)	N=257 (90,8%)	64,4%
dyslipidemia	-	-	-	-	-	-

* średnia ucięta, N=277;
 ** średnia ucięta, N=281;
 *** angioplastyka wieńcowa.

Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. II).

Badanie	Mehta 2011		MERLIN-TIMI35		Tepine 1999
	wszyscy pacjenci	ranolazyna 1000 mg t.i.d.	placebo	wszyscy analizowani pacjenci	
N	20	3 279	3 281	312	
wiek (lata)	57 (SD=11)	64 (zakres 55-72)	64 (zakres 56-72)	64,3 (zakres 33-85)	
pleć męska (%)		66,3	63,9	72,4	
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery: N=14 (70,0%), • antagonisty kanału wapniowego: N=4 (20,0%), • ACE-I: N=9 (45,0%), • ARB: N=3 (15,0%), • azotany: N=9 (45,0%). 	<ul style="list-style-type: none"> • klopidogrel lub tiklodypina: N=4215 (64,3%), • beta-blokery: N=5852 (89,2%), • antagonisty kanału wapniowego: N=1977 (30,1%), <ul style="list-style-type: none"> ○ diltiazem: N=312 (4,8%), ○ werapamil: N=190 (2,9%), • ACE-I lub ARB: N=5130 (78,2%), • statyny: N=5404 (82,4%). 	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=75 (24,0%), • beta-blokery: N=107 (34,3%). 		
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	2,3 * (zakres 0-38)	
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-	
Wywiad					
nadciśnienie tętnicze	-	-	-	-	
cukrzyca	-	-	-	-	
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-	
zawał mięśnia sercowego	-	N=1119/3245 (34,5%)	N=1095/3251 (33,7%)	N=133 (42,6%)	
niewydolność serca	-	N=538/3279 (16,4%)	N=557/3281 (17,0%)	-	
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	
CABG	-	N=891/3277 (27,2%) **	N=853/3278 (26,0%) **	N=99 (31,7%)	
PCI	-	-	-	-	
dyslipidemia	-	-	-	-	
udar mózgu	-	-	-	-	
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	
Choroby współistniejące					
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	
chromanie przestankowe	-	-	-	-	

Badanie	Mehta 2011	MERLIN-TIMI36		Pepine 1999
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-
cukrzyca	-	N=1104/3279 (33,7%)	N=1116/3281 (34,0%)	-
nadciśnienie	N=10/20 (50,0%)	N=2395/3257 (73,5%)	N=2409/3258 (73,9%)	-
dyslipidemia	N=12/20 (60,0%) ***	N=2028/3016 (67,2%) ***	N=2022/2982 (67,8%) ***	-
* mediana; ** rewaskularyzacja wieńcowa; *** hiperlipidemia.				

Tab. 12. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. III).

Badanie Grupa	TERISA		Villano 2013		
	ranolazyna	placebo	ranolazyna 375 mg b.i.d.	iwabradyna 5 mg b.i.d.	placebo
N	462	465	15	16	15
wiek (lata)	63,2 (SD=8,5)	64,2 (SD=8,4)	57 (SD=11)	57 (SD=12)	60 (SD=9)
pleć męska (%)	61,3	61,5	20,0	12,5	26,7
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=124 (26,8%), • azotany długodziałające: N=161 (34,8%), • beta-blokery: N=418 (90,5%), • leki przeciwcukrzycowe: N=431 (93,3%), • insulina: N=81 (17,5%), • statyny: N=381 (82,5%), • leki przeciwplatekcyjne: N=415 (89,8%), • ACE-I/ARB: N=407 (88,1%). 	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=143 (30,8%), • azotany długodziałające: N=151 (32,5%), • beta-blokery: N=418 (89,9%), • leki przeciwcukrzycowe: N=431 (92,7%), • insulina: N=96 (20,6%), • statyny: N=383 (82,4%), • leki przeciwplatekcyjne: N=402 (86,5%), • ACE-I/ARB: N=407 (87,5%). 	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=5 (33,3%) • beta-blokery: N=11 (73,3%) • azotany: N=1 (6,7%) • antyagreganty: N=7 (46,7%) • ACE-I: N=3 (20,0%) • ARB: N=4 (26,7%) • statyny: N=4 (26,7%) • diuretyki: N=6 (40,0%) 	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=7 (43,8%) • beta-blokery: N=12 (75,0%) • azotany: N=1 (6,3%) • antyagreganty: N=8 (50,0%) • ACE-I: N=7 (43,8%) • ARB: N=3 (18,8%) • statyny: N=7 (43,8%) • diuretyki: N=5 (31,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • antagonisty kanału wapniowego: N=9 (60,0%) • beta-blokery: N=8 (53,3%) • azotany: N=3 (20,0%) • antyagreganty: N=5 (33,3%) • ACE-I: N=4 (26,7%) • ARB: N=5 (33,3%) • statyny: N=6 (40,0%) • diuretyki: N=7 (46,7%)
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	-	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-	-
Wywiad					
nadciśnienie tętnicze	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	N=346 (74,9%)	N=336 (72,3%)	-	-	-
niewydolność serca	-	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
CABG	N=84 (18,2%)	N=88 (18,9%)	-	-	-
PCI	N=197 (42,6%)*	N=180 (38,7%)*	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-

Badanie	TERISA		Villano 2013		
udar mózgu	-	-	-	-	-
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	-
Choroby współistniejące					
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
chromanie przestankowe	-	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
nadciśnienie	N=438 (94,8%)	N=445 (95,7%)	N=13 (86,7%)	N=12 (75,0%)	N=10 (66,7%)
dyslipidemia	N=350 (75,8%)	N=355 (76,3%)	-	-	-
* angioplastyka.					

6.2.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 13 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 13. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
CARISA	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni czas na bieżni (pomiar wykonany w 12 godzinie po podaniu dawki leku, „trough³”). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni czas na bieżni (pomiar wykonany w 4 godzinie po podaniu dawki leku, „peak⁴”), • czas do wystąpienia bólu dławicowego (pomiar „trough” i „peak”), • czas do wystąpienia obniżenia odcinka ST o 1 mm (pomiar „trough” i „peak”), • liczba ataków bólu dławicowego, • zużycie nitrogliceryny podjęzykowej. <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monitorowanie czynności życiowych • tolerancja i bezpieczeństwo leku.
ERICA	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia tygodniowa liczba epizodów dławicy piersiowej zgłaszanych samodzielnie w czasie 6 tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w czasie 6 tyg. fazy przeprowadzonej metodą podwójnie ślepej próby, • zmiana wyniku kwestionariusza SAQ (od wartości początkowej) dla każdego z pięciu ocenianych elementów (częstość występowania dolegliwości dławicowych, ograniczenia fizyczne, stabilność dławicy, odbiór choroby przez badanego, satysfakcję ze sposobu leczenia). <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo.
MARISA	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • całkowity czas na bieżni („trough” i „peak”). <p>Inne oceniane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia bólu dławicowego („trough” i „peak”), • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm („trough” i „peak”), • bezpieczeństwo.
Mehta 2011	<p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CMR, • wyniki kwestionariusza SAQ, • wynik kwestionariusza DASI.

³ ang. trough – koniec okresu pomiędzy dawkami leku, przed przyjęciem kolejnej dawki;

⁴ ang. peak – czas maksymalnego działania leku.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
MERLIN-TIMI36	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze wystąpienie jednego z następujących elementów: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pierwsze wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego określonego przez zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub nawracające niedokrwienie; • niepowodzenie leczenia definiowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie, niedokrwienie zarejestrowane w EKG m. Holtera, hospitalizacja z powodu nowej lub pogarszającej się niewydolności serca lub wczesny dodatni wynik testu wysiłkowego (niedokrwienie przed ukończeniem 12 min. zmodyfikowanego protokołu Bruce'a lub jego odpowiednika); • jakość życia oceniana przy użyciu kwestionariusza SAQ po 4 miesiącach obserwacji, • bezpieczeństwo.
Pepine 1999	<p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średni czas na bieżni („trough” i „peak”), • czas do wystąpienia bólu dławicowego („trough” i „peak”), • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm („trough” i „peak”), • bezpieczeństwo.
TERISA	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnia tygodniowa częstość występowania dławicy piersiowej w ciągu 6 tyg. leczenia (pomiędzy 2. i 8. tygodniem fazy randomizowanej). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny podjęzykowej w ciągu 6 tyg. leczenia, • liczba dni bez dławicy piersiowej w ciągu 6 tyg. leczenia, • odsetek pacjentów osiągających co najmniej 50% redukcję średniej tygodniowej częstości występowania dławicy piersiowej, • zmiana wyniku wymiaru mentalnego kwestionariusza SF-36 (względem wartości początkowej), • zmiana wyniku wymiaru fizycznego kwestionariusza SF-36 (względem wartości początkowej). <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bezpieczeństwo.
Villano 2013	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki kwestionariusza SAQ, • QoL oceniane za pomocą skali VAS. <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyniki testu wysiłkowego.

6.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Osiem zidentyfikowanych badań jest dostępnych w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W przypadku czterech badań opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa (CARRISA, MERLIN-TIMI36, TERISA, Villano 2013).

Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą. W trzech badaniach zamieszczono dokładny opis metody

zaślepienia i była ona prawidłowa (CARISA, TERISA, Villano 2013). W trzech badaniach nie opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub nie zamieszczono informacji o ukończeniu badania przez wszystkich włączonych pacjentów (CARISA, Pepine 1999, Villano 2013).

W przypadku badania Villano 2013 nie podano informacji o typie przeprowadzonej analizy. W pozostałych badaniach analiza wyników prowadzona była zazwyczaj w oparciu o populację ITT lub zmodyfikowaną populację ITT. W badaniu ERICA analiza przeprowadzona została w populacji FAS, zaś w badaniu Pepine 1999 w populacji ITT oraz PP.

Podsumowując, badania dla ranolazyny były umiarkowanej jakości (średnia ocena w skali Jadad 3,5). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji lub zaślepienia, bądź braku informacji o pacjentach, którzy nie ukończyli badania. Braki te nie mają istotnego wpływu na wnioskowanie o skuteczności bądź bezpieczeństwie ranolazyny.

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odszetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AuTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
CARISA	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	0	4	10,5	IIA	superiority *	ITT-LOCF	Opisany. CV Therapeutics, Inc.
ERICA	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	2,3	IIA	brak danych	FAS ¹	brak danych
MARISA	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	12,0	IIA	brak danych	ITT	źródło finansowania: CV Therapeutics, Inc.
Mehta 2011	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	0,0	IIA	brak danych	ITT	źródło finansowania: grant CV Therapeutics/Gilead; kontrakty z the National Heart, Lung and Blood Institute

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad	Odszetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
MERLIN-TIMI36	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	25,6	IIA	superiority *	ITT	Opisany. CV Therapeutics, Inc.
Pepine 1999	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	brak danych	ITT ^{II} , PP ^{III}	brak danych
TERISA	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	2,3	IIA	superiority *	MITT ^{IV} , ITT ^V	Opisany. Gilead Sciences
Villano 2013	jednośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	0	4	bd	IIA	superiority ^{VI} *	bd	brak danych

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Funkcja sumaryczna wg Jadad	Odszetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem n (%)	Podtyp badania wg Wytucznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
<p>* w badaniu nie wskazano bezpośrednio hipotezy zerowej; na podstawie uzasadnienia liczebności próby, w którym szacowano wymaganą populację w celu wykazania przewagi ranolazyny nad komparatorem przyjęto, że jest to badanie superiority;</p> <p>I – wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku podczas 6-tygodniowej fazy leczenia, i którzy mieli jakiegokolwiek wyniki dotyczące dławicy w tym okresie;</p> <p>II – pacjenci z dowolnymi wynikami ETT;</p> <p>III – pacjenci z pełnymi wynikami ETT, bez naruszenia protokołu, i którzy mogli być w pełni przypisani do schematu randomizacji;</p> <p>IV – analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjmowali analizowany lek przez co najmniej 14 dni, uzupełnili co najmniej jeden zapis w dzienniku i spełnili wszystkie główne kryteria włączenia do badania;</p> <p>V – analiza bezpieczeństwa: wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku;</p> <p>VI – względem grupy placebo.</p>										

7 Przegląd badań pierwotnych dla komparatorów

Jako komparatory dla ranolazyny w populacji pacjentów ze stabilną dławicą piersiową wskazano placebo, iwabradynę, monoazotan izosorbidu oraz trimetazydynę (por. rozdz. 3). Porównanie z placebo przeprowadzone zostało na podstawie badań włączonych do przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. rozdz. 6.2).

W wyniku tego przeglądu zidentyfikowano jedno badanie bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z aktywnym komparatorem, iwabradyną (Villano 2013). W badaniu tym nie podano informacji o liczbie pacjentów, dla których przedstawiono wyniki. Tym samym nie było możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej i w efekcie wnioskowania o różnicy bądź podobieństwie porównywanych interwencji. Przyjęte w niniejszej analizie założenie, że wyniki w badaniu Villano 2013 przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów (por. rozdz. 6.2) powoduje, że wiarygodność porównania bezpośredniego ranolazyny i iwabradyny w oparciu o ww. badanie jest niska. W związku z tym, zdecydowano o przeprowadzeniu przeglądu badań pierwotnych, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego dla tego komparatora.

W przeglądzie badań pierwotnych dla ranolazyny nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano ranolazynę z monoazotanem izosorbidu lub trimetazydyną. W związku z tym konieczne jest przeprowadzenie przeglądu badań pierwotnych dla wszystkich aktywnych komparatorów wskazanych w PICO (rozdz. 1).

Metodyka badań zidentyfikowanych w ramach przeglądu dla ranolazyny predefiniuje kryteria włączenia badań dla komparatorów. Jak wspomniano wcześniej, do analizy skuteczności ranolazyny włączono badania z czasem obserwacji ≥ 4 tyg. (por. rozdz. 6.2). Tym samym w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów ograniczono się do poszukiwania badań o ww. horyzoncie (por. rozdz. 7.3).

7.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTM [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- *The Cochrane Library*.

Strategię przeszukiwania ww. baz dla badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 17.2. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W przypadku bazy EMBASE wykorzystano dostępne filtry nakierowane na wyszukanie randomizowanych badań klinicznych.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestru badań klinicznych (*Clinical-Trials.gov*) pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

7.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy ██████████ w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 30.01.2014 r. dla bazy Medline oraz 31.01.2014 r. dla bazy EMBASE, oraz *The Cochrane Library*.

Selekcji badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3) dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████

7.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: chorzy ze stabilną dławicą piersiową,
- interwencja: iwabradyna, monoazotan izosorbidu, trimetazydyna,
- komparator: placebo,
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - ocena skuteczności:
 - średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego,
 - średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej,
 - wyniki testu wysiłkowego:
 - średni całkowity czas na bieżni,
 - czas do wystąpienia bólu dławicowego,
 - czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (def. jako obniżenie odcinka ST o ≥ 1 mm),
 - punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym:
 - zawał mięśnia sercowego,
 - nawracające niedokrwienie,
 - hospitalizacje z powodu zawału mięśnia sercowego,
 - zgony.

- jakość życia.
- metodyka badania:
 - opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),
- horyzont czasowy obserwacji: ≥ 4 tygodnie (minimalny horyzont, dla którego przeprowadzono analizę skuteczności w przypadku badań dla ranolazyny),
- wyniki raportowane w postaci umożliwiającej przeprowadzenie analizy statystycznej i tym samym przeprowadzenie porównania pośredniego z ranolazyną,
- co najmniej 30 pacjentów w badaniu,
- badanie opublikowane od 1990 roku (data przyjęta umownie),
- w przypadku badań dostępnych na stronie *ClinicalTrials.gov* włączano badania z opublikowanymi wynikami (wyniki opublikowane na stronie *ClinicalTrials.gov* lub jako osobna publikacja).

7.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 7.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- metodyka badania:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - opisy przypadków.
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- typ publikacji:
 - badania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych,
 - badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

7.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Badania pierwotne zakwalifikowane do opracowania oceniono przy użyciu skali Jadad. Prace oceniono także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,

- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ██████████. W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku, por. Tab. 15.

Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [1].

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

7.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ██████████ do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ██████████ pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,

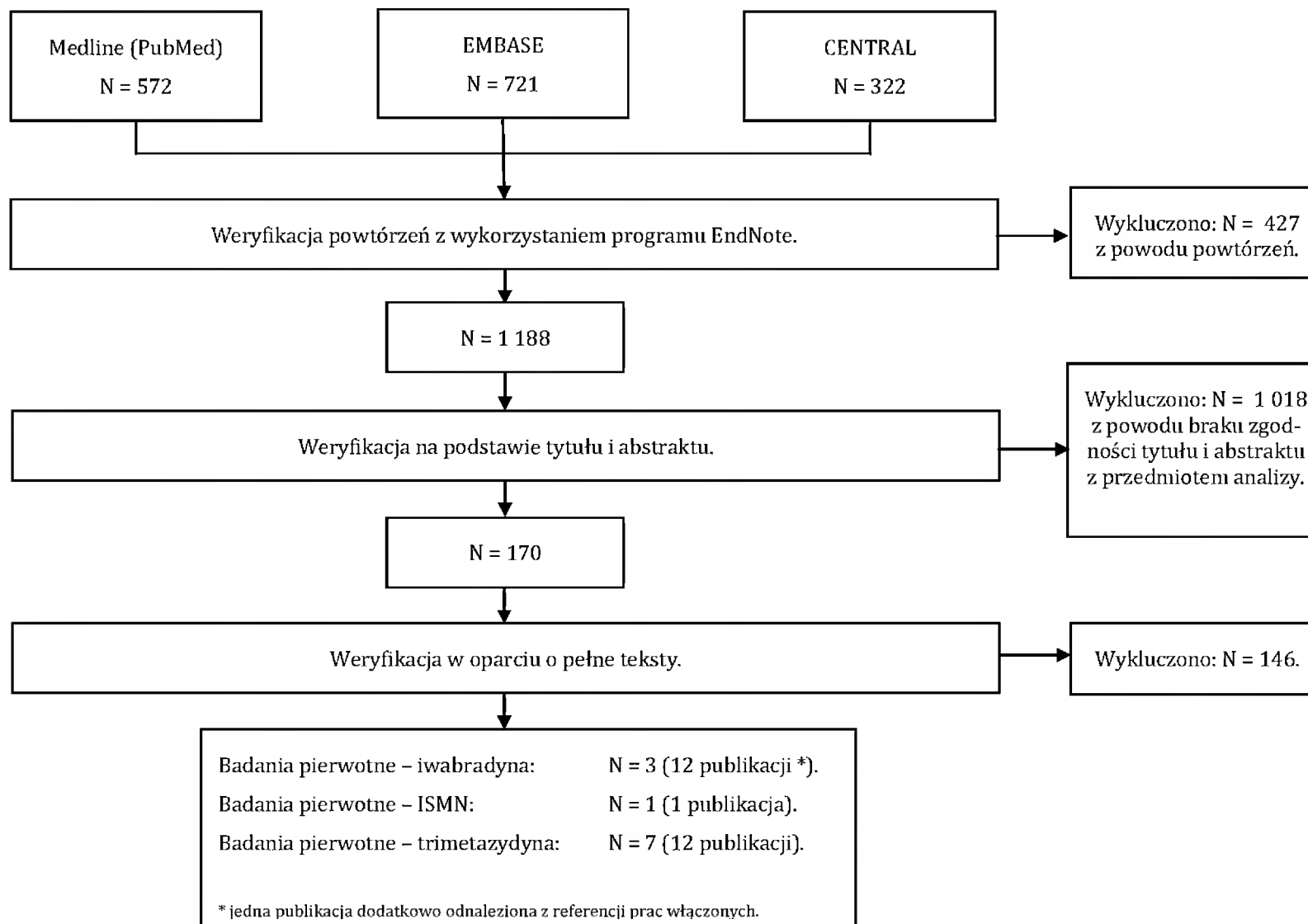
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

8 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

W toku przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 1 615 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 170 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 2).

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych w systemach baz danych nie odnaleziono dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (por. rozdz. 8.1.1). Ostatecznie włączono jedenaście badań pierwotnych (25 publikacji). Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 18.3 i 19.3. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono poniżej.

Ryc. 2. Selekcja badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.



8.1 Odnalezione badania pierwotne

Do przeglądu systematycznego dla komparatorów zakwalifikowano jedenaście badań (25 publikacji):

- jedno badanie porównujące iwabradynę z ranolazyną i placebo: Villano 2013,
- dwa badania porównujące iwabradynę z placebo: ASSOCIATE, BEAUTIFUL,
- jedno badanie porównujące monoazotan izosorbidu z placebo: Chrysant 1993,
- siedem badań porównujących trimetazydynę z placebo: Levy 1995, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003, TRIMPOL II, VASCO, Vitale 2004.

Jak wspomniano w rozdz. 6.2, sposób raportowania wyników w badaniu Villano 2013 uniemożliwia ich analizę statystyczną (brak informacji o liczbie pacjentów, dla których zaprezentowano wyniki) i tym samym wnioskowanie o przewadze jednej z analizowanych terapii nad drugą. Z uwagi na to, że jest to jedyne badanie bezpośrednio porównujące ranolazynę z iwabradyną, autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o jego włączeniu do przeglądu. Przyjęto założenie, że wyniki raportowane w ww. badaniu przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów, co umożliwiło przeprowadzenie porównania bezpośredniego skuteczności ranolazyny i iwabradyny.

8.1.1 Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov

W wyniku przeszukania rejestru badań klinicznych w systemach baz danych nie odnaleziono badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu innych niż badania włączone w wyniku przeszukania baz danych EMBASE, PubMed oraz *the Cochrane Library*. W tabeli poniżej przedstawiono wykaz badań z opublikowanymi wynikami wraz z powodem ich odrzucenia bądź informacją o włączeniu do niniejszego przeglądu.

Tab. 16. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – komparatory.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Iwabradyna (wyszukiwanie dla: 'ivabradine')		
NCT00143507	The BEAUTIFUL Study: Effects of Ivabradine in Patients With Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction	Badanie włączone w wyniku przeglądu badań pierwotnych (BEAUTIFUL).
NCT01186783	Reducing Elevated Heart Rate in Patients With Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) by Ivabradine (MODIFY)	Niewłaściwa populacja; badanie bez zaślepienia.
NCT01365286	HR-lowering Efficacy and Respiratory Safety of Ivabradine in Patients With Obstructive Airway Disease	Niewłaściwa populacja – pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą.
NCT01768585	Study to Investigate the Effect of Heart Rate Reduction With Ivabradine on Vascular Elastic Properties and Endothelial Function in Patients With Stable Coronary Heart Disease	Niewłaściwa cel badania – ocena funkcji śródbłonna.
NCT01657136	Ivabradine Versus Beta-blockers in the Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia (CIBIST)	Niewłaściwa populacja; badanie przeprowadzone bez zaślepienia; niewłaściwy komparator (beta-bloker).

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
NCT01868880	Effect of Ivabradine and Beta-blockers Combination Versus Beta-blockers Up-titration on Right Ventricular Pacing	Niewłaściwa populacja i komparator.
NCT01039389	Promotion of Coronary Collateral Function by Ivabradine-Induced Bradycardia in Patients With Coronary Artery Disease	Badanie przeprowadzone bez zaślepienia.
NCT01178528	Heart Rate Reduction in Heart Failure	Niewłaściwa populacja (niewydolność serca).
NCT00865917	Cardiovascular Effects of Selective I(f)-Channel Blockade	Niewłaściwa populacja – pacjenci z zespołem tachykardii postawno-ortostatycznej.
Monoazotan izosorbidu (wyszukanie dla: 'monoazotane')		
NCT00374621	Trial of Cervical Ripening and Labor Induction Using Misoprostol With or Without Intravaginal Isosorbide Monoazotane	Niewłaściwa populacja; badanie przeprowadzone bez zaślepienia
NCT01961453	Effect of Isosorbide Monoazotane on Hypertension to Improve LVH, Fibrosis and Myocardial Function (ISMN)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z nadciśnieniem tętniczym
NCT00871871	Multiple Dose Effects of Hydrochlorothiazide and Isosorbide Monoazotane on Glucose Homeostasis (MK-0000-117)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z nadciśnieniem tętniczym
NCT00943852	The Effect of Losartan and Losartan Plus Isosorbide Monoazotane on Central Blood Pressure Measurements	Niewłaściwa populacja – pacjenci z nadciśnieniem tętniczym
NCT02011620	Influence of Nitrates on Bone Remodeling and Endothelial Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	Niewłaściwa populacja – pacjenci z dysfunkcją śródbłonna lub chorobą kości
NCT00252421	The Nitrate and Bone Study: Effects of Nitrates on Osteoporosis	Niewłaściwa populacja; niewłaściwy komparator
NCT01387672	Nitrates and Bone Turnover; Nitrates and Bone Turnover Bisphosphonate Sub-Study (NABT;NABT-B)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z osteoporozą
NCT01130168	The Effects of Antihypertensive Agents on Central Blood Pressure in Healthy Participants and Participants With Hypertension (MK-0000-166)	Niewłaściwa populacja – pacjenci z nadciśnieniem tętniczym
NCT01370161	Early TIPS With Polytetrafluoroethylene (PTFE) Covered Stents for High Risk Acute Variceal Bleeding in Cirrhotic Patients	Niewłaściwa populacja; badanie przeprowadzone bez zaślepienia; niewłaściwa interwencja
NCT00685945	Renin-Angiotensin Aldosterone System and Fibrinolysis Interaction in Humans-Specific Aim 3	Niewłaściwa populacja – pacjenci z otyłością
NCT01516346	Vasodilator Therapy for Heart Failure and Preserved Ejection Fraction	Niewłaściwa interwencja – diazotan izosorbidu
NCT00262470	Treatment of Orthostatic Intolerance	Niewłaściwa populacja; badanie przeprowadzone metodą pojedynczej ślepej próby
NCT00439075	OUT-OF-HOSPITAL CPAP STUDY	Niewłaściwa populacja; niewłaściwa interwencja; badanie przeprowadzone bez zaślepienia
NCT00000478	Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study	Niewłaściwa interwencja; brak informacji o zaślepieniu badania
Trimetazydyna (wyszukanie dla: 'trimetazidine')		
nie zidentyfikowano badań z opublikowanymi wynikami		

8.1.2 Charakterystyka badań pierwotnych

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi. Badanie Manchanda 2003 oraz Villano 2013 były badaniami jednośrodkowym, badanie Manchanda 1997 prowadzono w dwóch ośrodkach, zaś pozostałe badania były badaniami wielośrodkowymi. W przypadku badań Chrysant 1993, Levy 1995, Sellier

2003 i Vitale 2004 nie podano informacji o liczbie i lokalizacji ośrodków biorących udział w badaniu.

Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 4 tygodni do 19 miesięcy (mediana). Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana – od 47 do 10 917 pacjentów (maksymalna liczba pacjentów w badaniu bądź podgrupie badania zgodnej z analizowaną populacją wynosiła 1 507 pacjentów). We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. W przypadku pięciu badań (ASSOCIATE, BEAUTIFUL, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Villano 2013) autorzy zamieścili uzasadnienie liczebności próby.

Dokładną charakterystykę badań klinicznych dla komparatorów włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 17 oraz Tab. 18.

Tab. 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów (cz. I).

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i wieś populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
IWABRADYNA							
ASSOCIATE	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d. 	219, 20 państw	889	okres przed randomizacją: 6-8 tyg. okres po randomizacji: 4 mc-e	pacjenci z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d. ¹ N=449	placebo N=440
BEAUTIFUL ^{II}	<ul style="list-style-type: none"> aspiryna lub leki przeciwzakrzepowe, statyny, ACE-I, ARB lub oba, beta-blokery, azotany organiczne, diuretyki (bez antialdosteronu), leki antialdosteronowe. 	781, 33 państwa	10 917 (1 507)	okres po randomizacji: mediana 19 m-cy (mediana 18 m-cy)	pacjenci z CAD i frakcją wyrzutową lewej komory serca <40%	iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d. N=5 479 (N=734)	placebo N=5 438 (N=773)
Villano 2013	badanie włączone i opisane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. Tab. 7)						
MONOAZOTAN IZOSORBIDU							

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Chrysant 1993	<ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery, • diuretyki ^{III}. 	badanie wieloośrodkowe	313	okres przed randomizacją: 1-3 tyg. okres po randomizacji: 6 tyg.	pacjenci ze stabilną wysiłkową dławicą piersiową	ISMN-er 30 mg q.d. N=60 ISMN-er 60 mg q.d. N=65 ISMN-er 120 mg q.d. ^{IV} N=65 ISMN-er 240 mg q.d. ^{IV} N=65	placebo N=58
TRIMETAZYDYNA							
Levy 1995	<ul style="list-style-type: none"> • diltiazem 60 mg t.i.d. ^V 	badanie wieloośrodkowe	67	okres przed randomizacją: 15 dni okres po randomizacji: 6 m-cy	mężczyźni ze stabilną dławicą piersiową i CAD	trimetazydyna 20 mg t.i.d. N=32	placebo N=35
Manchanda 1997	<ul style="list-style-type: none"> • diltiazem 60 mg t.i.d. 	2, Indie	64	okres przed randomizacją: 15 dni okres po randomizacji: 4 tyg.	mężczyźni ze stabilną dławicą piersiową	trimetazydyna 20 mg t.i.d. N=32	placebo N=32
Manchanda 2003	<ul style="list-style-type: none"> • diltiazem 90 mg / dzień 	1, brak danych	50	okres przed randomizacją: 15 dni okres po randomizacji: 4 tyg.	pacjenci ze stabilną dławicą piersiową	trimetazydyna 20 mg t.i.d. N=25	placebo N=25

Badanie	Terapia twarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Sellier 2003	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d., azotany krótko działające. 	badanie wieloośrodkowe	223	okres przed randomizacją: 3 tyg. okres po randomizacji: 6 m-cy ^{VI}	pacjenci ze stabilną dławicą piersiową (klasa II/III CCS)	trimetazydyna MR 35 mg b.i.d. N=117	placebo N=106
TRIMPOL II	<ul style="list-style-type: none"> metoprolol 50 mg b.i.d. 	30, Polska	426	okres przed randomizacją: 1 tydz. okres po randomizacji: 12 tyg.	pacjenci ze stabilną dławicą piersiową indukowaną wysiłkiem i udokumentowaną CAD	trimetazydyna 20 mg t.i.d. N=179	placebo N=168
VASCO ^{VII}	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg/dzień. 	203, 13 państw	1 962 (645)	okres przed randomizacją: 2 tyg. okres po randomizacji: 12 tyg.	pacjenci z dławicą piersiową indukowaną wysiłkiem (pomimo leczenia atenolem)	trimetazydyna MR 35 mg b.i.d. N=654 (N=249) trimetazydyna MR 70 mg b.i.d. N=655 (N=260)	placebo N=653 (N=136)

Badanie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba osób w populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Vitale 2004	<ul style="list-style-type: none"> • aspiryna/tiklodypina, • klopidogrel, • leki przeciwzakrzepowe, • naparstnica, • diuretyki, • azotany, • beta-blokery, • antagoniści kanału wapniowego, • ACE-I, • ARB, • Statyny, • metformina, • insulina, 	badanie wieloośrodkowe	47	okres przed randomizacją: 4 tyg. okres po randomizacji: 6 m-cy	pacjenci w podobnym wieku z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową	trimetazydyna 20 mg b.i.d. N=23	placebo N=24
<p>I – pacjenci otrzymywali iwabradynę w dawce 5 mg b.i.d. przez 2 mc-e, a następnie w dawce 7,5 mg b.i.d. przez kolejne 2 mc-e;</p> <p>II – do badania BEAUTIFUL włączano pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową (tj. przebyty zawał mięśnia sercowego, przebyta angioplastyka lub uwidocznione zwężenie w koronarografii), post hoc wydzielono subpopulację pacjentów z objawami dławicy piersiowej w wysiłku (klasa II/III NYHA) – przedstawiono charakterystykę całego badania BEAUTIFUL, przy czym w nawiasach podano informacje dotyczące rozważanej subpopulacji;</p> <p>III – stosowanie beta-blokerów było dozwolone, jeżeli były stosowane przez ≥ 4 tyg. przed włączeniem do badania; protokół badania dopuszczał również możliwość stosowania diuretyków;</p> <p>IV – pacjenci w grupie ISMN w dawce 120 mg q.d. i 240 mg q.d. otrzymywali początkowo dawkę 60 mg (przez 4 dni), a następnie 120 mg przez kolejne 3 dni;</p> <p>V – dozwolone było stosowanie diuretyków, digoksyny, leków antyarytmicznych, terapii przeciwplytkowej, nitrogliceryny podjęzykowej (0,2 mg, spray);</p> <p>VI – ocena skuteczności dokonywana była po 8 tyg.;</p> <p>VII – w nawiasach przedstawiono parametry subpopulacji badania VASCO, tj. dla VASCO-angina;</p> <p>MR – o zmodyfikowanym uwalnianiu (<i>ang. modified release</i>)</p>							

Tab. 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby
IWABRADYNA					
ASSOCIATE	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
BEAUTIFUL	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Villano 2013	badanie włączone i opisane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. Tab. 8)				
MONOAZOTAN IZOSORBIDU					
Chrysant 1993	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
TRIMETAZYDYNA					
Levy 1995	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
Manchanda 1997	dwuośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Manchanda 2003	jednoośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	tak
Sellier 2003	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
TRIMPOL II	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
VASCO	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak*
Vitale 2004	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	opisany	opisane	brak
* podano uzasadnienie liczebności próby bez informacji o wymaganej liczbie pacjentów.					

8.1.3 Opis populacji

W Tab. 19 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach autorzy przedstawili kryteria włączenia, zaś kryteria wykluczenia nie zostały przedstawione tylko w badaniu Levy 1995 oraz Villano 2013.

We wszystkich badaniach zamieszczono charakterystykę badanych grup i informacje o terapii współistniejącej. Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w Tab. 20, Tab. 21, Tab. 22, Tab. 23 i Tab. 24.

Tab. 19. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
IWABRADYNA		
ASSOCIATE	pacjenci ambulatoryjni w wieku 18-75 lat; historia przewlekłej wysiłkowej dławicy piersiowej przez ≥ 3 mc-e przed włączeniem do badania; CAD potwierdzona przez co najmniej jedno następujące kryterium: zawał mięśnia sercowego ≥ 3 mc-e przed włączeniem do badania, przeszłorna angioplastyka wieńcowa ≥ 6 m-cy lub operacja pomostowania tętnic wieńcowych ≥ 3 mc-e przed włączeniem do badania, koronarografia wykazująca $\geq 50\%$ zwężenie średnicy jednej lub kilku głównych tętnic wieńcowych, dodatni wynik badania scyntygraficznego pokazujący odwracalne niedokrwienie mięśnia sercowego wywołane wysiłkiem, echokardiografia obciążeniowa wykazująca odcinkowe zaburzenia kurczliwości oraz niezdolność do prawidłowego wzrostu frakcji wyrzutowej lewej komory w czasie wysiłku; rytm zatokowy na wizycie wstępnej; aktualna terapia amlodypiną w dawce 50 mg q.d. lub innym beta-blokerem w równoważnych dawkach przez ≥ 3 mc-e; trzy pozytywne testy wysiłkowe (ETT) ze standardowym protokołem Bruce'a w trakcie okresu przed randomizacją; stabilność wyników ETT pomiędzy drugim i trzecim testem	tętno < 60 uderzeń/min w EKG w spoczynku; poważna choroba serca inna niż CAD; dławica piersiowa w spoczynku, niestabilna dławica piersiowa, dławica Prinzmetala lub dławica mikronaczyniowa; objawy ciężkiej niewydolności serca (klasa III lub IV w skali NYHA); objawowe niedociśnienie tętnicze lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP > 180 mmHg lub DBP > 100 mmHg w spoczynku); przewlekłe lub napadowe migotanie przedsionków obecne podczas wizyty wstępnej; trzepotanie przedsionków; stymulator serca lub wszczepiony defibrylator; stan, który ma wpływ na zdolność do wykonania lub interpretację ETT (np. niezdolność fizyczna, zespół Wolffa-Parkinsona-White'a, całkowita blok lewej odnogi pęczka Hisa, przerost lewej komory serca); przeciwwskazanie do stosowania lub nietolerancja atenololu; wcześniejsza terapia atenololem w dawce > 50 mg q.d. lub innym beta-blokerem w odpowiadającej dawce; niedawne leczenie amiodaronem (< 3 m-cy) lub beprydylem (< 7 dni); znana ciężka niewydolność nerek, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub znane zaburzenia elektrolitowe; anemia (hemoglobina we krwi < 110 g/l lub $6,8$ mmol/l); zaburzenia funkcji tarczycy (z wyjątkiem niedoczynności leczonej suplementacją hormonalną przez ≥ 3 mc-e)
BEAUTIFUL	wiek ≥ 55 lat (≥ 18 w przypadku osób z cukrzycą); CAD (udokumentowana wcześniejszą niewydolnością serca, przeszłorną lub chirurgiczną rewaskularyzacją wieńcową lub potwierdzone za pomocą angiografii zwężenie jednej lub kilku głównych tętnic wieńcowych o $\geq 50\%$); frakcja wyrzutowa lewej komory serca $< 40\%$; końcoworozkuczowy wymiar lewej komory w osi krótkiej powyżej 56 mm w ocenie echokardiograficznej; rytm zatokowy z tętnem spoczynkowym ≥ 60 uderzeń/min.; dowolna dławica lub objawy niewydolności serca stabilne przez ≥ 3 mc-e; terapia konwencjonalnymi lekami sercowo-naczyniowymi w stabilnej dawce przez ≥ 1 m-c	niewydolność serca lub rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 6 m-cy; udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 3 m-cy; wszczepiony rozrusznik serca lub kardiowerter-defibrylator; choroba zastawek, która może wymagać operacji w ciągu 3 lat; zespół chorej zatoki; blok zatokowo-przedsionkowy; wrodzony zespół długiego QT; całkowity blok przedsionkowo-komorowy; ciężkie lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze; objawy ciężkiej niewydolności serca (klasa IV NYHA); pacjenci leczeni silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4
Villano 2013	badanie włączone i opisane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. Tab. 9)	
MONOAZOTAN IZOSORBIDU		

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Chrysant 1993	kobiety i mężczyźni jakiegokolwiek rasy w wieku ≥ 21 lat; pierwotna diagnoza przewlekłej, stabilnej, indukowanej wysiłkiem dławicy piersiowej trwającej ≥ 3 mc-e przed włączeniem do badania; ≥ 3 ataki/tydz. przy braku leczenia dławicy piersiowej; w przypadku kobiet: obiektywne dowody CAD jeśli konieczne (np. udokumentowany angiogram, wcześniejszy zawał mięśnia sercowego udokumentowany EKG, podwyższony poziom enzymów, dodatni wyniki badania scyntygraficznego z wykorzystaniem talu)	współistniejące stany/choroby, które mogą mieć wpływ na ocenę wyników testów na bieżni; zawał mięśnia sercowego; procedura rewaskularyzacji wieńcowej w ciągu 3 m-cy przed włączeniem do badania; rozrusznik serca; niekontrolowane nadciśnienie lub niedociśnienie; istotne zaburzenia rytmu serca; istotna choroba wątroby, hematologiczna lub nerek
TRIMETAZYDYNA		
Levy 1995	mężczyźni ze stabilną dławicą piersiową lub CAD (potwierdzona koronarografią, historią zawału mięśnia sercowego >3 mc-e przed rozpoczęciem badania, dodatni maksymalny test wysiłkowy, dodatni wynik obrazowania scyntygraficznego talem); przerwanie stosowania długodziałających azotanów, beta-blokerów, antagonistów wapnia oraz amiodaronu 3 mc-e przed włączeniem do badania	brak danych
Manchanda 1997	mężczyźni; pacjenci ambulatoryjni w wieku 50-75 lat; stabilna dławica wysiłkowa (klasa II lub III NYHA); wcześniejsza terapia diltiazemem (180 mg/dzień) i nitrogliceryną podjęzykową	zaburzenia przewodzenia; przerost lewej komory serca; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; po 15 dniach okresu przed randomizacją wykluczono pacjentów, u których wystąpiła niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego lub którzy wymagali stosowania azotanów długodziałających beta-blokerów, antagonistów wapnia, digoksyny lub leków rozszerzających naczynia
Manchanda 2003	mężczyźni w wieku 50-75 lat; stabilna dławica piersiowa (klasa II/III NYHA); brak leczenia przeciwdławicowego w momencie włączenia do badania; brak zaburzeń przewodzenia; nadciśnienie tętnicze, przebyty zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; brak dowodów niewydolności serca (w EKG); brak niewydolności lewej komory serca;	pacjenci, którzy po 15 dniach okresu przed randomizacją rozwinęli niestabilną dławicę piersiową, przebyli zawał mięśnia sercowego lub dodatkowe (inne niż diltiazem 90 mg/dzień i nitrogliceryna podjęzykowa) leczenie przeciwdławicowe: azotanami długodziałającymi, beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Sellier 2003	kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; trwająca ≥ 3 mc-e historia stabilnej dławicy piersiowej (klasa II/III CSS); prawidłowe i stabilne wyniki dwóch testów wysiłkowych w momencie randomizacji i 2 tyg. wcześniej; udokumentowana choroba wieńcowa (tj. udokumentowany przebyty pełnościenny zawał mięśnia sercowego, $\geq 50\%$ zwężenie jednej z głównych tętnic wieńcowych (z wyjątkiem lewej tętnicy wieńcowej) wykazane w koronarografii; w przypadku mężczyzn CAD potwierdzone przynajmniej jedną z powyższych metod lub scyntygrafią z użyciem talu ujawniającą odwracalny ubytek perfuzji podczas wysiłku lub echokardiografia z dobutaminą wykazujące odwracalne odcinkowe zaburzenia kurczliwości	przebyty zawał mięśnia sercowego lub CABG w ciągu 3 m-cy od selekcji; przebyte PTCA w ciągu 6 m-cy od selekcji; niestabilna dławica piersiowa; niezdolność do odbycia testu wysiłkowego z uwagi na niedyspozycję fizyczną lub przeciwwskazania; nieprawidłowości w EKG na początku badania, które mogą mieć wpływ na interpretację wyników ETT; przeciwwskazania do stosowania atenololu; brak możliwości przerwania obecnego leczenia przeciwdławicowego; terapia amiodaronem w ciągu 3 m-cy od selekcji; leczenie inhibitorem MAO; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; niewydolność nerek; zaburzenia elektrolitowe; anemia; znane choroby tarczycy; złe rokowanie krótkoterminowe; udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 1 mc-a; ciąża lub okres karmienia lub kobiety nie stosujące skutecznej antykoncepcji
TRIMPOL II	kobiety i mężczyźni w wieku 18-70 lat; trwająca ≥ 3 mc-e historia stabilnej, indukowanej wysiłkiem dławicy piersiowej i udokumentowana choroba wieńcowa (tj. $>70\%$ zwężenie co najmniej jednej tętnicy wieńcowej wykazane w koronarografii lub przebyty zawał mięśnia sercowego); prawidłowy wynik ETT na wizycie 1 tydz. przed rozpoczęciem badania oraz na początku badania, ze zmianą $\leq 20\%$ w czasie do obniżenia odcinka ST o 1 mm pomiędzy wynikami tych dwóch pomiarów	przebyty zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa w ciągu ostatnich 3 m-cy; operacja kardiologiczna, PCI, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; dławica Prinzmetalą; nieprawidłowo kontrolowane nadciśnienie tętnicze ($>150/95$ mmHg); umiarkowana lub ciężka niewydolność serca (klasa III lub IV w skali NYHA); klinicznie istotne nieprawidłowości sercowe; niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; współistniejąca terapia lub początkowe nieprawidłowości w EKG (np. zespół Wolff-Parkinson-White'a, blok odnogi pęczka Hisa), które mogą mieć wpływ na interpretację zmian odcinka ST w EKG; zaburzenia czynności wątroby lub niewydolność nerek; choroba współistniejąca, która może mieć wpływ na interpretację wyników; poważne zaburzenia psychiczne; nadużywanie alkoholu lub narkotyków; ciąża lub brak stosowania antykoncepcji u kobiet w wieku rozrodczym
VASCO	wiek 30-80 lat; udokumentowana choroba wieńcowa (tj. udokumentowany zawał mięśnia sercowego co najmniej 3 mc-e przed rozpoczęciem badania, rewaskularyzacja wieńcowa co najmniej 6 m-cy przed rozpoczęciem badania, istotne zwężenie głównej tętnicy innej niż lewa tętnica wieńcowa wykazane za pomocą koronarografii) lub nieudokumentowana CAD u mężczyzn w wieku 40-80 lat i kobiet w wieku 60-80 lat; trwająca ≥ 3 mc-e historia przewlekłej, stabilnej, wysiłkowej dławicy piersiowej; dwa prawidłowe wyniki testu wysiłkowego w okresie przed randomizacją; kryterium stabilności: $\leq 20\%$ różnice w całkowitym czasie trwania ćwiczeń pomiędzy dwoma testami wysiłkowymi przeprowadzonymi w okresie przed randomizacją	niezdolność do wykonania testu wysiłkowego; zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 3 m-cy; rewaskularyzacja wieńcowa w ciągu ostatnich 6 m-cy lub planowana w trakcie okresu trwania badania; istotne zwężenie lewej głównej tętnicy wieńcowej ($\geq 50\%$); rozrusznik serca lub kardiowerterdefibrylator; nieprawidłowości w EKG lub stan, który może mieć wpływ na interpretację wyników testu wysiłkowego; klinicznie istotna choroba serca (inna niż CAD); udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatniego roku; złe rokowanie krótkoterminowe; nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby; niewydolność nerek

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Vitale 2004	wiek ≥ 65 lat; udokumentowana choroba wieńcowa (koronarografia, przebyty zawał mięśnia sercowego lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), dobre okno akustyczne, funkcja lewej komory serca $< 50\%$	istotne klinicznie zmiany/nieprawidłowości w badaniu fizykalnym lub znana choroba, która może mieć wpływ na ocenę badania; niedawno przebyta (< 3 mc-e) niestabilna dławica piersiowa lub ostry zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, operacja kardiologiczna, PCI, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 6 m-cy; obecność zaburzeń przewodzenia, które mogłyby wpłynąć negatywnie na ocenę regionalnej funkcji lewej komory; niedostatecznie kontrolowane nadciśnienie tętnicze ($> 160/95$ mmHg), niewyrównana hipokaliemia, zaburzenia czynności nerek lub wątroby (stężenie kreatyniny > 3 mg/dl, poziom AST, ALT i cGT nie wyższy niż trzykrotność wartości prawidłowej); pierwotna choroba zastawkowa, mięśnia sercowego, osierdzia lub wsierdzia; znana nietolerancja lub alergia na badany lek; pacjenci w stanie, który może powodować nieprzestrzeganie protokołu badania lub odmowę badania związanego z ocenianym punktem końcowym; pacjenci z planowaną procedurą rewaskularyzacji

Tab. 20. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – iwabradyna.

Badanie Grupa	ASSOCIATE		BEAUTIFUL *	
	iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d.	placebo	Iwabradyna 5-7,5 mg b.i.d.	placebo
N	449	440	734	773
wiek (lata)	59,6 (SD=7,6)	60,1 (SD=8,0)	64,8 (SD=8,1)	64,1 (SD=8,4)
pleć męska (%)	84,6	84,1	80,9	82,7
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> • kwas acetylosalicylowy: N=369 (82,2%), • statyny: N=341 (75,9%), • ACE-I: N=235 (52,3%). 	<ul style="list-style-type: none"> • kwas acetylosalicylowy: N=373 (84,8%), • statyny: N=330 (75,0%), • ACE-I: N=252 (57,3%). 	<ul style="list-style-type: none"> • aspiryna lub leki przeciwzakrzepowe: N=673 (91,7%), • statyny: N=491 (66,9%), • ACE-I, ARB lub oba: N=643 (87,6%), • beta-blokery: N=654 (89,1%), • azotany organiczne: N=529 (72,1%), • diuretyki (bez antyaldosteronu): N=367 (50,0%), • leki antyaldosteronowe: N=137 (18,7%). 	<ul style="list-style-type: none"> • aspiryna lub leki przeciwzakrzepowe: N=713 (92,2%), • statyny: N=498 (64,4%), • ACE-I, ARB lub oba: N=668 (86,4%), • beta-blokery: N=697 (90,2%), • azotany organiczne: N=579 (74,9%), • diuretyki (bez antyaldosteronu): N=371 (48,0%), • leki antyaldosteronowe: N=140 (18,1%).
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-
Wywiad				
nadciśnienie tętnicze	-	-	N=581 (79,2%)	N=622 (80,5%)
cukrzyca	-	-	N=234 (31,9%)	N=266 (34,4%)
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	N=225 (50,1%)	N=226 (51,4%)	N=659 (89,8%)	N=716 (92,6%)
niewydolność serca	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-
CABG	N=135 (30,1%)	N=123 (28,0%)	N=275 (37,5%)	N=258 (33,4%)
PCI	N=95 (21,2%)	N=89 (20,2%)		
dyslipidemia	-	-	N=566 (77,1%)	N=577 (74,6%)
udar mózgu	-	-	N=138 (18,8%)	N=138 (17,9%)
choroba tętnic obwodowych	-	-	N=78 (10,6%)	N=93 (12,0%)
Choroby współistniejące				
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-

Badanie	ASSOCIATE		BEAUTIFUL *	
chromanie przestankowe	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-
cukrzyca	N=97 (21,6%)	N=96 (21,8%)	-	-
nadciśnienie	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-
* charakterystykę badania przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z dławicą piersiową.				

Tab. 21. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – monoazotan izosorbidu.

Badanie Grupa	Chryasant 1993				
	ISMN 30 mg q.d.	ISMN 60 mg q.d.	ISMN 120 mg q.d.	ISMN 240 mg q.d.	placebo
N	60	65	65	65	58
wiek (lata)	64 (47-78)	64 (43-81)	64 (35-79)	64 (43-76)	63 (37-82)
pleć męska (%)	93,3	80,0	92,3	93,8	87,9
terapia współistniejąca	• beta-blokery: N=34 (56,7%).	• beta-blokery: N=33 (50,8%).	• beta-blokery: N=38 (58,5%).	• beta-blokery: N=26 (40,0%).	• beta-blokery: N=30 (51,7%).
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	-	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-	-
Wywiad					
nadciśnienie tętnicze	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	N=8 (13,3%)	N=8 (12,3%)	N=4 (6,2%)	N=7 (10,8%)	N=7 (12,1%)
niewydolność serca	-	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
CABG	-	-	-	-	-
PCI	-	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-
udar mózgu	-	-	-	-	-
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	-
Choroby współistniejące					
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
chromanie przestankowe	-	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
nadciśnienie	-	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-

Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. I).

Badanie	Levy 1995		Manchanda 1997		Manchanda 2003	
	Trimetazydyna 20 mg t.i.d.	Placebo	Trimetazydyna 20 mg t.i.d.	Placebo	Trimetazydyna 20 mg t.i.d.	placebo
N	32	35	32	32	25	25
wiek (lata)	61 (SD=1,59)	62 (SD=1,38)	56,6 (SD=7,5)	55,0 (SD=5,0)	55,4 (SD=7,2)	55,4 (SD=7,7)
pleć męska (%)	-	-	100	100	100	100
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> dozwolone było stosowanie: diuretyków, digoksyny, leków antyarytmicznych, leki przeciwplatekcyjne, nitrogliceryna podjęzykowa w sprayu. 		<ul style="list-style-type: none"> diltiazem 180 mg/dzień: N=32 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> diltiazem 180 mg/dzień: N=32 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> diltiazem 90 mg / dzień: N=25 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> diltiazem 90 mg / dzień: N=25 (100%)
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	-	7,1 (SD=4,6)	6,1 (SD=3,6)
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-	7,4 (SD=7,0)	3,8 (SD=3,9)
Wywiad						
nadciśnienie tętnicze	-	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	N=16 (50,0%)	N=12 (34,3%)	N=8 (25,0%)	N=8 (25,0%)	N=7 (28,0%)	N=7 (28,0%)
niewydolność serca	-	-	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-	-
CABG	-	-	-	-	-	-
PCI	-	-	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-	-
udar mózgu	-	-	-	-	-	-
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	-	-
Choroby współistniejące						
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-	-
chromanie przestankowe	-	-	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-	-
nadciśnienie	-	-	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-	-

Tab. 23. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. II).

Badanie Grupa	Sellier 2003		TRIMPOL II	
	TrimetazydynaMR 35 mg b.i.d.	placebo	Trimetazydyna 20 mg t.i.d.	placebo
N	117	106	179	168
wiek (lata)	58,4 (SD=8,7)	58,7 (SD=8,1)	54,5 (SD=8,1)	54,2 (SD=8,2)
pleć męska (%)	89	93	79,3	81,5
terapia współistniejąca	• atenolol 50 mg q.d.: N=117 (100%)	• atenolol 50 mg q.d.: N=106 (100%)	• metoprolol 50 mg b.i.d.: N=179 (100%)	• metoprolol 50 mg b.i.d.: N=168 (100%)
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	-	-	-	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	-	-	-	-
Wywiad				
nadciśnienie tętnicze	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	59%	59%	75%	79%
niewydolność serca	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-
CABG	9%	9%	-	-
PCI	12%	11%	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-
udar mózgu	-	-	-	-
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-
Choroby współistniejące				
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-
chromanie przestankowe	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-
nadciśnienie	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-

Tab. 24. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. III).

Badanie	VASC0*			Vitalo 2004	
	Trimetazydyna MR 35 mg t.i.d.	Trimetazydyna MR 70 mg t.i.d.	placebo	Trimetazydyna 200 mg t.i.d.	placebo
N	249	260	136	23	24
wiek (lata)	59,9 (SD=8,2)	59,7 (SD=8,2)	59,6 (SD=8,2)	77 (SD=2,3)	78 (SD=4,3)
płeć męska (%)	90,4	83,9	88,2	78,3	91,7
terapia współistniejąca	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d.: N=249 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d.: N=260 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> atenolol 50 mg q.d.: N=136 (100%) 	<ul style="list-style-type: none"> aspiryna/tiklodypina: N=12 (52,2%), klopidogrel: N=6 (26,1%), leki przeciwzakrzepowe: N=5 (21,7%), naparstnica: N=18 (78,3%), diuretyki: N=23 (100%), azotany: N=14 (60,7%), beta-blokery: N=16 (69,6%), antagonisty kanału wapniowego: N=9 (39,1%), ACE-I: N=18 (78,3%), ARB: N=5 (21,7%), statyny: N=20 (%), metformina: N=6 (26,1%), insulina: N=7 (30,4%). 	<ul style="list-style-type: none"> aspiryna/tiklodypina: N=14 (58,3%), klopidogrel: N=4 (16,7%), leki przeciwzakrzepowe: N=6 (25,0%), naparstnica: N=20 (83,3%), diuretyki: N=22 (91,7%), azotany: N=15 (62,5%), beta-blokery: N=18 (75,0%), antagonisty kanału wapniowego: N=7 (29,2%), ACE-I: N=21 (87,5%), ARB: N=3 (12,5%), statyny: N=21 (87,5%), metformina: N=4 (16,7%), insulina: N=5 (20,8%).
częstość dławicy, liczba ataków/tydz.	5,3 (SD=4,8)	6,2 (SD=6,4)	5,8 (SD=6,8)	-	-
zużycie nitrogliceryny, liczba tabl./tydz.	3,1 (SD=4,4)	3,6 (SD=5,3)	3,4 (SD=6,5)	-	-
Wcześniejsza historia medyczna					
nadciśnienie	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
niestabilna dławica piersiowa	-	-	-	-	-
zawał mięśnia sercowego	-	-	-	N=14 (60,9%)	N=12 (50,0%)
niewydolność serca	-	-	-	-	-
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
CABG	-	-	-	N=8 (34,8%)	N=6 (25,0%)
PCI	-	-	-	N=8 (34,8%)	N=10 (41,7%)
dyslipidemia	-	-	-	-	-
udar mózgu	-	-	-	-	-

Badanie	VASCO *			Vitale 2004	
choroba tętnic obwodowych	-	-	-	-	-
Choroby współistniejące					
zastoinowa niewydolność serca	-	-	-	-	-
chromanie przestankowe	-	-	-	-	-
przewlekła obturacyjna choroba płuc/astma	-	-	-	-	-
cukrzyca	-	-	-	-	-
nadciśnienie	-	-	-	-	-
dyslipidemia	-	-	-	-	-
* charakterystykę badania przedstawiono dla subpopulacji pacjentów z badania VASCO-angina					

8.1.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 25 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 25. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
IWABRADYNA	
ASSOCIATE	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana całkowitego czasu wysiłku pomiędzy wartością początkową a końcem leczenia, mierzona podczas ETT („trough”). <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiany w innych kryteriach ETT (oceniane jako zmiana pomiędzy początkiem badania a wizytą M4), tętno (oceniane jako zmiana pomiędzy początkiem badania a wizytą M4), ciśnienie w trakcie odpoczynku i w szczycie wysiłku (oceniane jako zmiana pomiędzy początkiem badania a wizytą M4), zmiany we wszystkich kryteriach ETT (oceniane pomiędzy początkiem badania a wizytą M2), tętno (oceniane pomiędzy początkiem badania a wizytą M2), ciśnienie tętnicze (oceniane pomiędzy początkiem badania a wizytą M2), zmiana w częstości ataków dławicowych, zużycie azotanów krótko działających oceniane na podstawie zapisów w dziennikach pacjentów.
BEAUTIFUL	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego i przyjęcie do szpitala z powodu wystąpienia lub pogorszenia niewydolności serca. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn sercowych (zgon z powodu zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca lub zgon okołozabiegowy), zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (definiowany jako zgon z przyczyn sercowych, zgon w wyniku procedury naczyniowej, zgon z przyczyn arytmicznych, zgon w wyniku udaru mózgu, inny zgon z przyczyn naczyniowych lub nagły zgon z nieznanego przyczynie) lub przyjęcie do szpitala z powodu wystąpienia lub pogorszenia niewydolności serca, złożony punkt końcowy: przyjęcie do szpitala z powodu zakończonego lub niezakończzonego zgonem ostrego zawału mięśnia sercowego lub niestabilnej dławicy piersiowej, rewaskularyzacja wieńcowa, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, przyjęcie do szpitala z powodu niewydolności serca, przyjęcie do szpitala z powodu zawału mięśnia sercowego.
Villano 2013	badanie włączone i opisane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. Tab. 13)
MONOAZOTAN IZOSORBIDU	
Chrysant 1993	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowity czas na bieżni, definiowany jako czas do rozwinięcia umiarkowanej dławicy. <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo.
TRIMETAZYDYNA	

Badanie	Oceniane punkty końcowe
Levy 1995	<p>W badaniu oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w czasie odpoczynku: tętno, SBP, RPP, • w czasie obniżenia odcinka ST o 1 mm: procent maksymalnego tętna, czas (s) / obciążenie (W), praca (kPM), RPP, wydatek energetyczny mięśnia sercowego definiowany jako stosunek RPP/obciążenie, • w maksymalnym wysiłku: czas do obniżenia odcinka ST i te same parametry co w czasie obniżenia odcinka ST o 1 mm.
Manchanda 1997	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego, • tygodniowe zużycie nitrogliceryny, • tętno, • ciśnienie krwi, • podwójny produkt, w spoczynku i wysiłku (ang. <i>rate-pressure product at rest and exercise</i>), • czas do wystąpienia bólu dławicowego, • szczytowy wysiłek, • maksymalna praca i maksymalne obniżenie odcinka ST w trakcie ETT, pomiar „peak”, • całkowity cholesterol, HDL, całkowity poziom trójglicerydów, glukoza we krwi na czczo, stężenie kreatyniny w surowicy.
Manchanda 2003	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana w czasie do obniżenia odcinka ST o 1 mm. <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów uzyskujących >50% poprawę (względem wartości początkowej) po 28 dniach leczenia w zakresie tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego, zużycia nitrogliceryny oraz czasu ćwiczeń, • wyniki testu wysiłkowego, • średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego, • średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w tabletkach, • wyniki testów biochemicznych krwi, • działania niepożądane.
Sellier 2003	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia bólu dławicowego, • całkowity czasu ćwiczeń, • całkowite obciążenie, • maksymalne obniżenie odcinka ST, • powód do przerywania ćwiczeń w 8 tyg., • natężenie dławicy piersiowej oceniane w skali Borga, • zmienne hemodynamiczne (tętno, SBP, DBP, RPP w czasie spoczynku i maksymalnego wysiłku), • częstość występowania ataku bólu dławicowego, • zużycie azotanów krótko działających.
TRIMPOL II	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm w 12 tyg. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas trwania testu wysiłkowego, • całkowity nakład pracy w ekwiwalentach metabolicznych, • czas do wystąpienia bólu dławicowego, • maksymalne obniżenie odcinka ST, • stopień bólu dławicowego oceniany w trakcie testu wysiłkowego, • średnia tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego, • średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny, • RPP (tętno * SDP) w momencie szczytowego wysiłku w 4. i 12. Tyg.

Badanie	Oceniane punkty końcowe
VASCO	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana całkowitego czasu ćwiczeń pomiędzy początkiem badania a 12. tyg. W badaniu oceniano również: <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia bólu dławicowego, • czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, • tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego, • tygodniowe zużycie azotanów krótko działających, • bezpieczeństwo.
Vitale 2004	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • frakcja wyrzutowa lewej komory serca, • wskaźnik kurczliwości lewej komory, Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> • jakość życia, • parametry funkcji rozkurczowej i objętości lewej komory.

8.1.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Jedenaście zidentyfikowanych badań jest dostępnych w postaci pełnych raportów. We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. W przypadku czterech badań opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa (ASSOCIATE, BEAUTIFUL, TRIMPOL II, Villano 2013).

Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały podwójnie ślełą próbą. W trzech badaniach zamieszczono dokładny opis metody zaślepienia i była ona prawidłowa (BEAUTIFUL, Manchanda 2003, Villano 2013). W trzech badaniach nie opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania lub nie zamieszczono informacji o ukończeniu badania przez wszystkich włączonych pacjentów (Chrysant 1993, Levy 1995, Villano 2013).

W przypadku badań Levy 1995 oraz Villano 2013 nie podano informacji o typie przeprowadzonej analizy. W pozostałych badaniach analiza wyników prowadzona była zazwyczaj w oparciu o populację ITT. W badaniu ASSOCIATE analiza przeprowadzona została w populacji FAS, w badaniu Sellier 2003 oraz TRIMPOL II w populacji FAS i PP, zaś w badaniu Chrysant 1993 w populacji ITT i PP.

Podsumowując, badania dla iwabradyny były dobrej jakości (średnia ocena w skali Jadad 4,3), dla monoazotanu izosorbidu włączone badanie było niskiej jakości (średnia ocena w skali Jadad 2,0), zaś badania dla trimetazydyny były umiarkowanej jakości (średnia ocena w skali Jadad 3,1). Obniżenie oceny w skali Jadad wynikało z braku opisu metody randomizacji lub zaślepienia, bądź braku informacji o pacjentach, którzy nie

ukończyli badania. Braki te nie mają istotnego wpływu na wnioskowanie o skuteczności poszczególnych komparatorów w porównaniu do placebo.

Tab. 26. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla komparatorów: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Procent pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AATM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
IWABRADYNA										
ASSOCIATE	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	2,9	IIA	superiority*	FAS ¹	źródło finansowania: Servier
BEAUTIFUL	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	2	1	5	2,1	IIA	superiority**	ITT	Opisany. Servier
Villano 2013	badanie włączone i opisane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. Tab. 14)									
MONOAZOTAN IZOSORBIDU										
Chrysant 1993	wiełosrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	bd	PP, ITT	źródło finansowania: Schering-Plough Research Institute
TRIMETAZYDYNA										

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Typ badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Levy 1995	wiełośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	0	2	bd	IIA	bd	bd	źródło finansowania: grant Laboratoires Biopharmaceutiques de France.
Manchanda 1997	dwuśrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	17,2	IIA	bd	ITT	źródło finansowania: grant Serdia Pharmaceuticals (India) Ltd
Manchanda 2003	jednośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	2	1	4	12,0	IIA	bd	ITT	źródło finansowania: grant Serdia Pharmaceuticals (India) Pvt. Ltd.
Sellier 2003	wiełośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	11,2	IIA	bd	FAS ^{III} , PPS ^{IV}	Groupe de Recherches Servier
TRIMPOL II	wiełośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	2	1	1	4	18,5	IIA	bd	FAS ^V , PP ^{VI}	Servier

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadaad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem (%)	Typ badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
VASCO	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	2,8	IIA	superiority	ITT LOCF ^{VII}	źródło finansowania: Institut de Recherche SERVIER
Vitale 2004	badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	1	1	1	3	0	IIA	bd	ITT ^{II}	brak danych

* przewaga iwabradyny względem placebo w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego;

** w badaniu nie wskazano bezpośrednio hipotezy zerowej; na podstawie uzasadnienia liczebności próby, w którym szacowano wymaganą populację w celu wykazania przewagi iwabradyny nad komparatorem przyjęto, że jest to badanie superiority;

I – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku, i którzy mieli ≥ 1 ocenę głównego punktu końcowego;

II – w badaniu nie podano informacji o typie analizy; autorzy niniejszego opracowania przyjęli iż jest to analiza ITT, gdyż wyniki przedstawiono dla wszystkich randomizowanych pacjentów;

III – populacja FAS (ang. *full analysis set*) obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów z wykluczeniem pacjentów, którzy nie byli poddani ocenie po 8 tyg. badania, mieli ≥ 1 naruszenie głównego kryterium włączenia do badania;

IV – populacja PPS (ang. *per protocol set*) stanowiła podgrupę populacji FAS, w której pacjenci nie naruszyli protokołu badania w sposób, który mógł wpływać na ocenę skuteczności;

V – wszyscy randomizowani pacjenci z co najmniej jedną oceną na początku badania, i którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

VI – wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy nie naruszyli protokołu, i którzy poddani byli wszystkim ocenom w trakcie badania;

VII – wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali badany lek;

9.1.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki pochodzące z badań CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI36 oraz TERISA dla zgonu z dowolnej przyczyny (Tab. 27). W badaniu Merlin-TIMI36 wyniki raportowano w dwojaki sposób – jako liczbę pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie oraz jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera. Dla drugiego sposobu raportowania wtórnie wyznaczono liczbę pacjentów odpowiadającą danemu odsetkowi, z dokładnością do najbliższej liczby naturalnej (por. rozdz. 5). Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejś z interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny.

Na podstawie raportowanych wyników przeprowadzono ich metaanalizę (w dwóch wariantach dla wyników z badania MERLIN-TIMI36). W tym celu wyniki w badaniu CARISA dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. połączono. W efekcie uzyskano 3 zgony w grupie 554 pacjentów stosujących ranolazynę (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) oraz 3 zgony w grupie 269 pacjentów stosujących placebo.

W pierwszym wariantcie uwzględniono wyniki z badania MERLIN-TIMI36 raportowane w postaci liczby pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 348 dni (mediana). Wyniki metaanalizy przedstawiono poniżej (por. Ryc. 3 i Ryc. 4). Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości twierdzenia o przewadze którejś z analizowanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Ryc. 3. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 4. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.



W wariacie drugim wykorzystano dane raportowane w postaci odsetka pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny w horyzoncie 18 m-cy. Do obliczeń wykorzystano wtórnie wyznaczoną liczbę pacjentów. Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze jednej terapii nad drugą (Ryc. 5 i Ryc. 6).

Ryc. 5. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 6. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 27. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.

Badanie	Dawka	Horyzont	n/N (ranolazyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w 1-p.)	P	
CARISA	750 mg b.i.d.	14 tyg.	2/279 (0,7%)	3/269 (1,1%)	0,64 (0,11; 3,86)	0,6267	-0,40 (-2,00; 1,20)	0,6252	251,01 NNH (50,08 NNH; 83,33 NNT)
	1000 mg b.i.d.		1/275 (0,4%)		0,32 (0,03; 3,13)	0,3299	-0,75 (-2,19; 0,69)	0,3072	133,05 NNH (45,57 NNH; 144,72 NNT)
ERICA ^I	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	1/284 (0,4%)	1,01 (0,06; 16,24)	0,9940	0,00 (-0,98; 0,98)	0,9940	26601,33 NNT (102,49 NNH; 101,70 NNT)
MERLIN- TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	172/3268 (5,3%)	175/3273 (5,3%)	0,98 (0,79; 1,22)	0,8801	-0,08 (-1,17; 1,00)	0,8801	1195,90 NNH (85,47 NNH; 99,73 NNT)
		6 m-cy *	111/3268 (3,4%)	115/3273 (3,5%)	0,97 (0,74; 1,26)	0,7956	-0,12 (-1,00; 0,77)	0,7956	854,53 NNH (99,78 NNH; 130,17 NNT)
		6 m-cy	109/3268 (3,3%)	113/3273 (3,5%)	0,96 (0,74; 1,26)	0,7937	-0,12 (-0,99; 0,76)	0,7937	853,85 NNH (100,53 NNH; 131,49 NNT)
		12 m-cy *	173/3268 (5,3%)	167/3273 (5,1%)	1,04 (0,84; 1,29)	0,7273	0,19 (-0,88; 1,27)	0,7273	522,45 NNT (113,05 NNH; 78,90 NNT)
		12 m-cy	153/3268 (4,7%)	152/3273 (4,6%)	1,01 (0,80; 1,27)	0,9424	0,04 (-0,98; 1,06)	0,9424	2652,16 NNT (101,60 NNH; 94,37 NNT)
		18 m-cy *	229/3268 (7,0%)	242/3273 (7,4%)	0,94 (0,78; 1,14)	0,5455	-0,39 (-1,64; 0,87)	0,5454	258,74 NNH (61,00 NNH; 115,42 NNT)
		18 m-cy	169/3268 (5,2%)	173/3273 (5,3%)	0,98 (0,79; 1,21)	0,8355	-0,11 (-1,19; 0,96)	0,8355	874,80 NNH (83,81 NNH; 103,67 NNT)
TERISA ^{II}	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	3/470 (0,6%)	2/474 (0,4%)	1,52 (0,25; 9,11)	0,6493	0,22 (-0,71; 1,14)	0,6473	462,20 NNT (140,76 NNH; 87,48 NNT)

* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera);
^I – zgon w grupie ranolazyny z powodu zapalenia płuc, zgon w grupie placebo z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego;
^{II} – w grupie ranolazyny dwa zgony z powodu zawału mięśnia sercowego i jedna nagła śmierć sercowa, w grupie placebo jeden zgon z powodu ostrej niewydolności serca i jeden z powoduzatorowości płucnej;

9.1.1.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu MERLIN-TIMI36. Uzyskane wyniki dla ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w porównaniu do placebo nie dają możliwości o wnioskowaniu o przewadze którejs z ocenianych interwencji w zakresie analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 28).

Tab. 28. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont	n/N (ranolazyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MERLIN-TIMI36	mediana: 348 dni *	144/3268 (4,4%)	147/3273 (4,5%)	0,98 (0,77; 1,24)	0,8677	-0,08 (-1,08; 0,91)	0,8677	1177,47 NNH (92,23 NNH; 109,36 NNT)
	mediana: 348 dni	147/3268 (4,5%)	148/3273 (4,5%)	0,99 (0,79; 1,26)	0,9632	-0,02 (-1,03; 0,98)	0,9632	4222,73 NNH (97,13 NNH; 101,82 NNT)

* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera).

9.1.1.1.3 Zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu MERLIN-TIMI36. Uzyskane wyniki dla ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w porównaniu do placebo nie dają możliwości o wnioskowaniu o przewadze którejs z ocenianych interwencji w zakresie analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 29).

Tab. 29. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	Horyzont	n/N (ranolazyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
MERLIN-TIMI36	mediana: 348 dni *	1085/3268 (33,2%)	1093/3273 (33,4%)	0,99 (0,89; 1,10)	0,8680	-0,19 (-2,48; 2,09)	0,8680	516,25 NNH (40,36 NNH; 47,83 NNT)
	mediana: 348 dni	1046/3268 (32,0%)	1082/3273 (33,1%)	0,95 (0,86; 1,06)	0,3643	-1,05 (-3,32; 1,22)	0,3643	95,15 NNH (30,11 NNH; 81,99 NNT)

* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera).

9.1.1.1.4 Nagła śmierć sercowa

Nagła śmierć sercowa oceniana była w badaniu MERLIN-TIMI36 oraz TERISA. Wyniki z poszczególnych badań dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 30).

Tab. 30. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa.

Badanie	Horyzont	n/N (ranolazyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
MERLIN-TIMI36	mediana: 348 dni *	56/3268 (1,7%)	59/3273 (1,8%)	0,95 (0,66; 1,37)	0,7841	-0,09 (-0,73; 0,55)	0,7841	1123,07 NNH (137,74 NNH; 182,50 NNT)
	mediana: 348 dni	56/3268 (1,7%)	65/3273 (2,0%)	0,86 (0,60; 1,23)	0,4141	-0,27 (-0,93; 0,38)	0,4137	367,16 NNH (108,06 NNH; 262,69 NNT)
TERISA	8 tyg.	1/470 (0,2%)	0/474 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,62)	0,4973	0,21 (-0,37; 0,80)	0,4771	470,00 NNT (267,58 NNH; 125,12 NNT)

* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera).

Ryc. 7. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 8. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 9. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 10. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.



9.1.1.2 Punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym

Punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym oceniane były w badaniu ERICA i MERLIN-TIMI36. W badaniu MERLIN-TIMI36 wyniki raportowano w badaniu w postaci liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy (wariant 1), jak również w postaci odsetka oszacowanego za pomocą estymatora Kaplana-Meiera (wariant 2). W niniejszej analizie przedstawiono oba raportowane warianty wyników (por. rozdz. 5). Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 31).

Przeprowadzenie metaanalizy wyników było możliwe wyłącznie dla punktu końcowego: zawał mięśnia sercowego. W badaniu ERICA występowanie zawału mięśnia sercowego raportowane było jako punkt końcowy bezpieczeństwa, jednak autorzy niniejszego przeglądu uznali, że punkt ten oceniany będzie w ramach analizy skuteczności, analogicznie jak w badaniu MERLIN-TIMI36. Metaanalizę przeprowadzono dla obu wariantów raportowania wyników w badaniu MERLIN-TIMI36.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze jednej z analizowanych terapii nad drugą w zakresie ocenianego punktu końcowego, dla obu analizowanych wariantów raportowania danych (por. Ryc. 11, Ryc. 12, Ryc. 13 i Ryc. 14).

Analiza wyników wykazała również istotnie statystycznie rzadsze występowanie nawracającego niedokrwienia ogółem w grupie ranolazyny w porównaniu z grupą placebo:

- dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 1⁵:
 - OR=0,85, 95% CI=(0,74; 0,98), p=0,0238,
 - RD=-1,94, 95% CI=(-3,63; -0,26), p=0,0237.
- dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 2⁶:
 - OR=0,84, 95% CI=(0,74; 0,96), p=0,0132,
 - RD=-2,19, 95% CI=(-3,91; -0,46), p=0,0131.

oraz rzadsze występowanie nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową w grupie ranolazyny w porównaniu z grupą placebo (por. Tab. 31):

- dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 1:
 - OR=0,76, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,0206,
 - RD=-1,22, 95% CI=(-2,24; -0,19), p=0,0202.
- dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 2:
 - OR=0,70, 95% CI=(0,56; 0,87), p=0,0017,
 - RD=-1,70, 95% CI=(-2,76; -0,64), p=0,0016.

Ryc. 11. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 12. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.



⁵ Wariant 1: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie.

⁶ Wariant 2: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

Ryc. 13. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 14. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 31. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym.

Badanie	Dawka	Horyzont	n/N (ranolazyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub nawracające niedokrwienie									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	715/3279 (21,8%)	771/3281 (23,5%)	0,91 (0,81; 1,02)	0,1014	-1,69 (-3,72; 0,33)	0,1013	59,05 NNH (26,89 NNH; 301,25 NNT)
MERLIN-TIMI36			696/3279 (21,2%)	753/3281 (23,0%)	0,90 (0,80; 1,02)	0,0924	-1,72 (-3,73; 0,28)	0,0922	57,99 NNH (26,80 NNH; 353,36 NNT)
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub ciężkie nawracające niedokrwienie									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	613/3279 (18,7%)	630/3281 (19,2%)	0,97 (0,86; 1,09)	0,6005	-0,51 (-2,40; 1,39)	0,6005	197,34 NNH (41,61 NNH; 71,95 NNT)
MERLIN-TIMI36			602/3279 (18,4%)	625/3281 (19,0%)	0,96 (0,84; 1,08)	0,4738	-0,69 (-2,58; 1,20)	0,4737	144,97 NNH (38,80 NNH; 83,51 NNT)
Zawał mięśnia sercowego									
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	1/281 (0,4%)	2/284 (0,7%)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5763	-0,35 (-1,54; 0,85)	0,5681	287,06 NNH (64,75 NNH; 117,96 NNT)
MERLIN-TIMI36 *		mediana: 348 dni	243/3279 (7,4%)	249/3281 (7,6%)	0,97 (0,81; 1,17)	0,7839	-0,18 (-1,45; 1,10)	0,7839	560,68 NNH (68,82 NNH; 91,21 NNT)
MERLIN-TIMI36			235/3279 (7,2%)	242/3281 (7,4%)	0,97 (0,80; 1,17)	0,7445	-0,21 (-1,47; 1,05)	0,7445	478,51 NNH (68,23 NNH; 95,44 NNT)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	148/3279 (4,5%)	138/3281 (4,2%)	1,08 (0,85; 1,36)	0,5420	0,31 (-0,68; 1,30)	0,5419	325,16 NNT (146,90 NNH; 77,17 NNT)
MERLIN-TIMI36			141/3279 (4,3%)	135/3281 (4,1%)	1,05 (0,82; 1,33)	0,7083	0,19 (-0,79; 1,16)	0,7083	539,11 NNT (127,20 NNH; 86,42 NNT)
Nawracające niedokrwienie									
Ogółem									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	456/3279 (13,9%)	528/3281 (16,1%)	0,84 (0,74; 0,96)	0,0132	-2,19 (-3,91; -0,46)	0,0131	45,75 NNH (25,55; 218,04) NNH
MERLIN-TIMI36			430/3279 (13,1%)	494/3281 (15,1%)	0,85 (0,74; 0,98)	0,0238	-1,94 (-3,63; -0,26)	0,0237	51,48 NNH (27,58; 385,11) NNH
Ze zmianami EKG									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	134/3279 (4,1%)	154/3281 (4,7%)	0,87 (0,68; 1,10)	0,2305	-0,61 (-1,60; 0,38)	0,2301	164,72 NNH (62,56 NNH; 260,16 NNT)
MERLIN-TIMI36			126/3279 (3,8%)	143/3281 (4,4%)	0,88 (0,69; 1,12)	0,2925	-0,52 (-1,48; 0,44)	0,2921	193,88 NNH (67,78 NNH; 225,29 NNT)
Prowadzące do hospitalizacji									

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Dawka	Horyzont	n/N	n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	262/3279 (8,0%)	289/3281 (8,8%)	0,90 (0,75; 1,07)	0,2325	-0,82 (-2,16; 0,52)	0,2323	122,24 NNH (46,29 NNH; 190,74 NNT)
MERLIN-TIMI36			247/3279 (7,5%)	279/3281 (8,5%)	0,88 (0,73; 1,05)	0,1480	-0,97 (-2,28; 0,34)	0,1477	103,02 NNH (43,77 NNH; 291,17 NNT)
Prowadzące do rewaskularyzacji									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	151/3279 (4,6%)	174/3281 (5,3%)	0,86 (0,69; 1,08)	0,1929	-0,70 (-1,75; 0,35)	0,1925	143,23 NNH (57,20 NNH; 284,18 NNT)
MERLIN-TIMI36			142/3279 (4,3%)	168/3281 (5,1%)	0,84 (0,67; 1,05)	0,1321	-0,79 (-1,82; 0,24)	0,1316	126,61 NNH (55,05 NNH; 422,03 NNT)
Nasilające dławicę									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	138/3279 (4,2%)	194/3281 (5,9%)	0,70 (0,56; 0,87)	0,0017	-1,70 (-2,76; -0,64)	0,0016	58,68 NNH (36,18; 155,23) NNH
MERLIN-TIMI36			135/3279 (4,1%)	175/3281 (5,3%)	0,76 (0,61; 0,96)	0,0206	-1,22 (-2,24; -0,19)	0,0202	82,19 NNH (44,58; 525,94) NNH
Niepowodzenie terapii (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie, hospitalizacja z powodu wystąpienia lub pogorszenia niewydolności serca, niedokrwienie z pozytywnym wynikiem EKG rejestrowanym metodą Holtera lub wczesny, prawidłowy wynik testu wysiłkowego)									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	1207/3279 (36,8%)	1257/3281 (38,3%)	0,94 (0,85; 1,04)	0,2093	-1,50 (-3,85; 0,84)	0,2092	66,60 NNH (26,01 NNH; 118,75 NNT)
MERLIN-TIMI36			1173/3279 (35,8%)	1233/3281 (37,6%)	0,93 (0,84; 1,02)	0,1289	-1,81 (-4,14; 0,53)	0,1289	55,34 NNH (24,16 NNH; 190,43 NNT)
* wartości oszacowane na podstawie odsetka raportowanego w badaniu (oszacowania Kaplana-Meiera).									

9.1.1.3 Liczba ataków bólu dławicowego

Liczba ataków bólu dławicowego oceniana była w trzech badaniach: CARISA, ERICA i TERISA. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego z poszczególnych badań, jak również metaanalizę tych wyników, przedstawiono poniżej.

9.1.1.3.1 CARISA

W badaniu CARISA liczbę ataków bólu dławicowego oceniano na podstawie zapisków pacjentów w dziennikach. Autorzy badania nie zachowali analizy ITT – w celu uzupełnienia brakujących danych posłużono się metodą ekstrapolacji ostatniej obserwacji, LOCF. W badaniu przedstawiono wyniki z 12 tyg. okresu badania raportowane w postaci średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (średnia MNK)⁷. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego oraz oszacowaną na ich podstawie średnią różnic przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 32). Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejszą tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 32. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	272	2,50	3,30	258	3,30	4,82	-0,80 (-1,51; -0,09)	0,0269
dawka 1000 mg b.i.d.	261	2,10	3,23				-1,20 (-1,91; -0,49)	0,0009

* wartości wyznaczone na podstawie raportowanych wartości SE.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie obniżania średniej tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego w porównaniu z placebo.

Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	2,30	3,27	258	3,35	4,82	-1,00 (-1,65; -0,35)	0,0027

9.1.1.3.2 ERICA

Średnią tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego w badaniu ERICA oceniano w trakcie 6-tygodniowej fazy leczenia. Analiza prowadzona była dla populacji FAS, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku podczas 6-tygodniowej fazy leczenia, i którzy mieli jakiegokolwiek wyniki dotyczące dławicy w tym okresie. W badaniu

⁷ Jest to średnia oszacowana na podstawie modelu liniowego. W przeciwieństwie do średniej arytmetycznej, która nie wykorzystuje modelu, średnia MNK uwzględnia również inne warunki w modelu (zmienne towarzyszące) i jest mniej wrażliwa na brakujące dane. Teoretycznie średnia ta lepiej szacuje prawdziwą średnią populacji.

ERICA wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej oraz średniej uciętej. Wyniki raportowane w badaniu przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 33).

Uzyskane wyniki wskazują na tendencję do osiągnięcia mniejszej średniej tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego w ciągu 6. tygodni badania w przypadku pacjentów stosujących ranolazynę (dawka 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej.

Tab. 33. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania ERICA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD*	N	średnia	SD*		
dawka 1000 mg b.i.d.	277	3,29	4,33	281	4,30	10,73	-1,01 (-2,36; 0,34)	0,1443
dawka 1000 mg b.i.d. **		2,88	3,16		3,31	3,69		

* wartości SD wyznaczono w oparciu o raportowane wartości SE;
 ** średnia ucięta.

9.1.1.3.3 TERISA

W badaniu TERISA średnią tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego oceniano w trakcie trwania badania – pomiędzy 2. a 8. tygodniem. Nieuwzględnienie pierwszych dwóch tygodni fazy randomizowanej może skutkować mniejszą średnią tygodniową liczbą ataków bólu dławicowego, dlatego też należy zachować ostrożność przy interpretowaniu wyników dla ocenianego punktu końcowego. Analizę skuteczności prowadzono w populacji MITT, tj. w populacji obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali analizowany lek przez co najmniej 14 dni, uzupełnili co najmniej jeden zapis w dzienniku i spełnili wszystkie główne kryteria włączenia do badania. Wyniki w badaniu TERISA raportowano w postaci średniej MNK oraz średniej arytmetycznej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu TERISA (por. Tab. 34). W badaniu TERISA wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono również w postaci wykresu dla wartości raportowanych w postaci średnich geometrycznych. Ze względu na brak uzasadnienia dla zastosowanie tej średniej (stosowanej raczej do kumulujących się stóp zwrotu lub uśredniania wartości mierzonych na skalach o różnych zakresach) oraz z uwagi na to, że nie jest to standardowa metoda raportowania wyników RCT, danych tych nie wykorzystano.

Uzyskane wyniki wskazują, że u pacjentów stosujących ranolazynę w dawce 500-1000 mg b.i.d. występuje istotnie statystycznie mniej ataków bólu dławicowego na tydzień w porównaniu z grupą komparatora (placebo).

Tab. 34. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania TERISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
średnia arytmetyczna								
dawka 500-1000 mg b.i.d.	462	4,5	4,39	465	5,2	4,40	-0,70 (-1,27; -0,13)	0,0155
średnia MNK								
dawka 500-1000 mg b.i.d.	462	3,8	2,74	465	4,3	2,75	-0,50 (-0,85; -0,15)	0,0057
* wartość SD wyznaczona w oparciu o raportowany przedział ufności (95% CI).								

9.1.1.3.4 Metaanaliza

Do metaanalizy włączono wyniki z badania CARISA (raportowane w postaci średniej MNK), badania ERICA (raportowane w postaci średniej arytmetycznej) oraz badania TERISA (raportowane w postaci średniej MNK). Nie uwzględniono wyników z badania ERICA raportowanych w postaci średniej obciętej z uwagi na metodykę stosowaną przy wyznaczaniu tej średniej (odrzućenie skrajnych wartości wyników). Z badania TERISA uwzględniono wyniki dla średniej MNK wskazujące na mniejszą różnicę pomiędzy ranolazyną a placebo, tj. zastosowano podejście konserwatywne. Włączenie do metaanalizy wyników raportowanych w postaci różnych średnich nie wpływa istotnie na wyniki, gdyż we wszystkich włączonych badaniach oceniano ten sam efekt, tj. średnią tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego. Metaanalizę powyższych badań przeprowadzono pomimo różnic w typie analizy dla poszczególnych badań.

Badania włączone do metaanalizy różnią się horyzontem czasowym. W badaniu CARISA oceniany punkt końcowy analizowany był w okresie 12 tyg., podczas gdy w badaniu ERICA i TERISA horyzont wynosił 6 tyg. Wynik uzyskany w badaniu CARISA jak i metaanaliza badań o krótszym horyzoncie wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 500-1000 mg b.i.d. w porównaniu z placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego. Również metaanaliza badań o różnym horyzoncie wskazuje na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w zakresie ocenianego punktu końcowego w porównaniu z placebo (por. Tab. 35 i Ryc. 15):

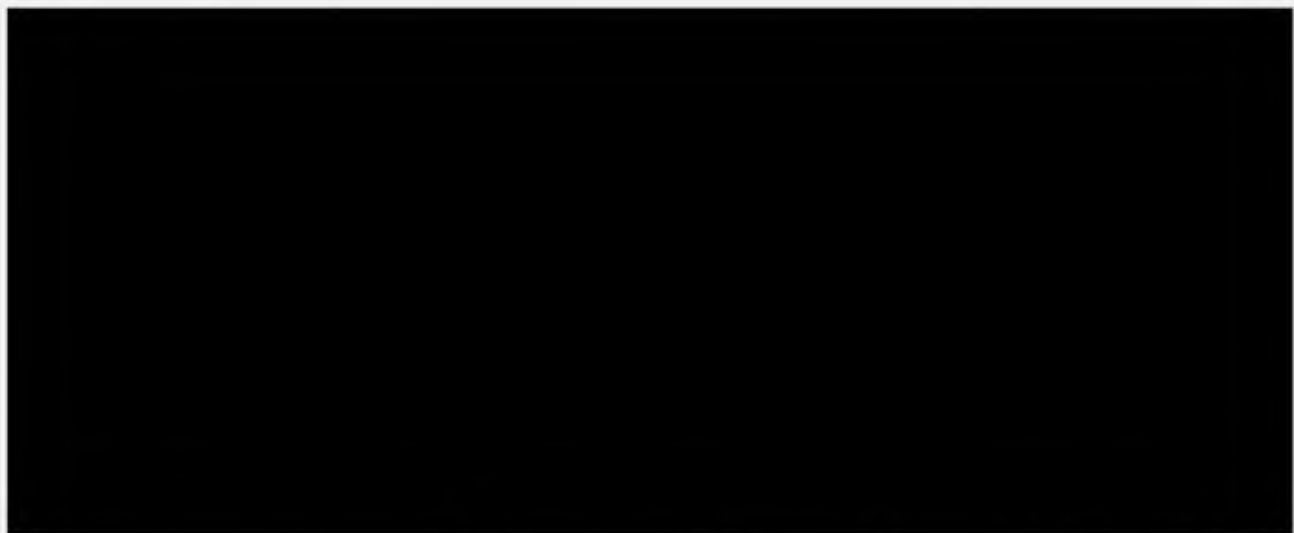


Tab. 35. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Średnia różnic – metaanaliza.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			WMD (95% CI), p	WMD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD			
CARISA	500-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	533	2,30	3,27	258	3,30	4,82	-1,00 (-1,65; -0,35), p=0,0027	-0,63 (-0,94; -0,33)	<0,0001
ERICA		6 tyg.	277	3,29	4,33	281	4,30	10,73	-0,53 (-0,87; -0,19), p=0,002		
TERISA		6 tyg.*	462	3,8	2,74	465	4,3	2,75			

* analizowany punkt końcowy oceniano pomiędzy 2. a 8. tyg. badania.

Ryc. 15. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Metaanaliza wyników.



9.1.1.4 Zużycie nitrogliceryny

Zużycie nitrogliceryny podjęzykowej oceniane było w trzech badaniach: CARISA, ERICA i TERISA. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego z poszczególnych badań, jak również metaanalizę tych wyników, przedstawiono poniżej.

9.1.1.4.1 CARISA

Zużycie nitrogliceryny podjęzykowej w badaniu CARISA oceniano w populacji ITT LOCF na podstawie zapisków w dzienniczkach pacjentów. W badaniu przedstawiono wyniki z 12 tyg. okresu badania. Wyniki w badaniu CARISA raportowano w postaci średniej MNK. Wyniki dla ocenianego punktu końcowego odczytane z wykresu oraz oszacowaną na ich podstawie średnią różnic przedstawiono w tabeli poniżej (por. Tab. 36). Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejszą tygodniową liczbę ataków bólu dławicowego w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 36. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
dawka 750 mg b.i.d.	272	2,11	4,95	258	3,19	5,62	-1,08 (-1,98; -0,18)	0,0195
dawka 1000 mg b.i.d.	261	1,81	4,36				-1,38 (-2,25; -0,51)	

* wartości wyznaczone na podstawie raportowanych wartości SE.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie obniżania średniego tygodniowego zużycia nitrogliceryny w porównaniu z placebo.

Tab. 37. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	1,96	4,67	258	3,19	5,62	-1,23 (-2,02; -0,44)	0,0024

9.1.1.4.2 ERICA

Średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w badaniu ERICA oceniano w trakcie 6-tygodniowej fazy leczenia. Analiza prowadzona była dla populacji FAS, tj. wszystkich pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę badanego leku podczas 6-tygodniowej fazy leczenia, i którzy mieli jakiegokolwiek wyniki dotyczące dławicy w tym okresie. W badaniu ERICA wyniki dla analizowanego punktu końcowego przedstawiono w postaci średniej arytmetycznej oraz średniej uciętej. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu (por. Tab. 38).

Uzyskane wyniki wskazują na większą redukcję średniego tygodniowego zużycia nitrogliceryny podjęzykowej w grupie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w porównaniu do grupy placebo dla wyników prezentowanych w postaci średniej uciętej: MD=-0,65, 95% CI=(-1,23; -0,07), p=0,0292.

Wyniki dla średniej arytmetycznej wskazują na tendencję do osiągnięcia niższego średniego tygodniowego zużycia nitrogliceryny w ciągu 6. tygodni badania w przypadku pacjentów stosujących ranolazynę (dawka 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej. Dla ranolazyny w dawce 750 mg b.i.d. wyniki wskazują na tendencję do mniejszego zużycia nitrogliceryny w tej grupie w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej.

Tab. 38. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania ERICA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD*	N	średnia	SD*		
dawka 1000 mg b.i.d.	277	2,72	6,32	281	3,57	9,05	-0,85 (-2,14; 0,44)	0,1985
dawka 1000 mg b.i.d. **		2,03	3,33		2,68	3,69	-0,65 (-1,23; -0,07)	0,0292

* wartości SD wyznaczone w oparciu o raportowane wartości SE;
** średnia ucięta.

9.1.1.4.3 TERISA

W badaniu TERISA średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny podjęzykowej oceniano w trakcie trwania badania, pomiędzy 2. a 8. tygodniem. Nieuwzględnienie pierwszych dwóch tygodni fazy randomizowanej może skutkować mniejszym średnim tygodniowym zużyciem nitrogliceryny podjęzykowej, dlatego też należy zachować ostrożność przy interpretowaniu wyników dla ocenianego punktu końcowego. Analizę skuteczności prowadzono w populacji MITT obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy przyjmowali analizowany lek przez co najmniej 14 dni, uzupełnili co najmniej jeden zapis w dzienniku i spełnili wszystkie główne kryteria włączenia do badania. Wyniki w badaniu TERISA raportowano w postaci średniej MNK oraz średniej arytmetycz-

nej. Wyniki uzyskane w badaniu TERISA oraz oszacowaną na ich podstawie średnią różnic porównywanych terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 39). W badaniu TERISA wyniki dla ocenianego punktu końcowego przedstawiono również w postaci wykresu dla wartości raportowanych w postaci średnich geometrycznych. Ze względu na brak uzasadnienia dla zastosowanie tej średniej oraz z uwagi na to, że nie jest to standardowa metoda raportowania wyników w RCT, danych tych nie wykorzystano.

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie mniejsze tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej w grupie ranolazyny w porównaniu do grupy placebo.

Tab. 39. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania TERISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
średnia arytmetyczna								
dawka 500-1000 mg b.i.d.	462	2,9	4,39	465	3,6	5,50	-0,70 (-1,34; -0,06)	0,0324
średnia MNK								
dawka 500-1000 mg b.i.d.	462	1,7	1,64	465	2,1	2,20	-0,40 (-0,65; -0,15)	0,0017

9.1.1.4.4 Metaanaliza

Do metaanalizy włączono wyniki z badania CARISA (raportowane w postaci średniej MNK), badania ERICA (raportowane w postaci średniej arytmetycznej) oraz badania TERISA (raportowane w postaci średniej MNK). Nie uwzględniono wyników z badania ERICA raportowanych w postaci średniej obciętej z uwagi na metodykę stosowaną przy wyznaczaniu tej średniej (odrzućcenie skrajnych wartości wyników). Z badania TERISA uwzględniono wyniki dla średniej MNK wskazujące na mniejszą różnicę pomiędzy ranolazyną a placebo, tj. zastosowano podejście konserwatywne. Włączenie do metaanalizy wyników raportowanych w postaci różnych średnich nie wpływa istotnie na wyniki, gdyż we wszystkich włączonych badaniach oceniano ten sam efekt, tj. średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej. Metaanalizę powyższych badań przeprowadzono pomimo różnic w typie analizy dla poszczególnych badań.

Badania włączone do metaanalizy różnią się horyzontem czasowym. W badaniu CARISA oceniany punkt końcowy analizowany był w okresie 12 tyg. zaś w badaniu ERICA i TERISA horyzont był krótszy i wynosił 6 tyg. Wynik uzyskany w badaniu CARISA jak również metaanaliza badań o krótszym horyzoncie wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 500-1000 mg b.i.d. w porównaniu z placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego. Również metaanaliza badań o różnym horyzoncie wskazuje na istotnie statystycznie mniejsze średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny krótko działającej w grupie pacjentów stosujących ranolazynę (w dawce 500-1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora (por. Tab. 40 i Ryc. 16):



Tab. 40. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Średnia różnic – metaanaliza.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			WMD (95% CI), p	WMD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD			
CARISA	500-1000 mg b.i.d.	12 tyg.	533	1,96	4,67	258	3,19	5,62	-1,23 (-2,02; -0,44) p=0,0024	-0,71 (-1,29; -0,12)	0,02
ERICA		6 tyg.	277	2,72	6,32	281	3,57	9,05	-0,42 (-0,66; -0,17), p=0,0009		
TERISA		6 tyg. *	462	1,7	1,64	465	2,1	2,20			

* analizowany punkt końcowy oceniano pomiędzy 2. a 8. tyg.

Ryc. 16. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Metaanaliza wyników.



9.1.1.5 Całkowity czas na bieżni

Całkowity średni czas na bieżni w trakcie testu wysiłkowego oceniano w dwóch badaniach: CARISA oraz MERLIN-TIMI36. Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych badań. Z uwagi na różnice w sposobie raportowania wyników w badaniu CARISA i MERLIN-TIMI36 (odpowiednio: zmiana względem początku badania oraz wartość końcowa) przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe.

9.1.1.5.1 Pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („trough”)

9.1.1.5.1.1 CARISA

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu CARISA był średni czas na bieżni oceniany po 12 godzinach od podania dawki leku. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z badania CARISA.

Uzyskane wyniki (Tab. 41) wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas na bieżni mierzony w trakcie testu wysiłkowego osiągniany w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 41. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	272	115,40	131,94	258	91,70	133,32	23,70 (1,11; 46,29)	0,0403
dawka 1000 mg b.i.d.	261	115,80	132,48				24,10 (1,23; 46,97)	

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

Wyniki uzyskane dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. są zbliżone. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie wydłużenia średniego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) w porównaniu z placebo.

Tab. 42. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	115,60	132,20	258	91,70	133,32	23,90 (4,14; 43,66)	0,0180

9.1.1.5.1.2 MERLIN-TIMI36

W badaniu MERLIN-TIMI36 oceniano średni czas ćwiczeń na bieżni po 8 miesiącach lub na ostatniej wizycie jeżeli była wcześniej. Analiza prowadzona była w populacji ITT. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ocenianego punktu końcowego dla całej analizowanej populacji, z tego względu w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z historią przewlekłej dławicy (ok. 54% pacjentów MERLIN-TIMI36). W badaniu nie sprecyzowano czy przedstawione wyniki dotyczą pomiaru „peak” czy „trough”. W niniejszej analizie przyjęto za autorami opracowania wtórnego Savarese 2013, że wyniki te dotyczą pomiaru „trough”.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 43). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci stosujący ranolazynę w dawce 1000 mg b.i.d. osiągają większy średni czas ćwiczeń na bieżni w porównaniu do grupy komparatora. Wynik jest istotny statystycznie.

Tab. 43. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s). Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
dawka 1000 mg b.i.d.	1190	514	241,47	1173	482	239,74	32,00 (12,60; 51,40)	0,0012

* wartość SD wyznaczona w oparciu o raportowane wartości SE.

9.1.1.5.2 Pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”)

W badaniu CARISA średni czas na bieżni w przybliżonym czasie szczytowego stężenia leków (4 godziny po podaniu dawki leku) oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu CARISA.

Uzyskane wyniki (Tab. 44) wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas na bieżni (mierzony z trakcie testu wysiłkowego) osiągnięty w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 44. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	270	99,40	128,17	256	65,40	129,60	34,00 (11,96; 56,04)	0,0026
dawka 1000 mg b.i.d.	255	91,50	129,35				26,10 (3,65; 48,55)	

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie wydłużenia średniego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „peak”) w porównaniu z placebo.

Tab. 45. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	525	95,56	128,81	256	65,40	129,60	30,16 (10,84; 49,48)	0,0023

9.1.1.6 Czas do wystąpienia bólu dławicowego

Czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniano w dwóch badaniach: CARISA oraz MERLIN-TIMI36. Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych badań. Z uwagi na różnice w sposobie raportowania wyników w badaniu CARISA i MERLIN-TIMI36 (odpowiednio: zmiana względem początku badania oraz wartość końcowa) przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe.

9.1.1.6.1 Pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („trough”)

9.1.1.6.1.1 CARISA

Drugorzędowym punktem końcowym w badaniu CARISA był czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany po 12 godzinach od podania dawki leku. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu CARISA.

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia bólu dławicowego w trakcie testu wysiłkowego na bieżni osiągnęty w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy placebo.

Tab. 46. Skuteczność ranolazyny w porównaniu do placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	272	144,00	146,78	258	114,30	147,77	29,70 (4,61; 54,79)	0,0207
dawka 1000 mg b.i.d.	261	140,30	147,01				26,00 (0,64; 51,36)	

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

Wyniki uzyskane dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. są zbliżone. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie wydłużenia średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) w porównaniu z placebo.

Tab. 47. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	142,19	146,90	258	114,30	147,77	27,89 (5,97; 49,81)	0,0129

9.1.1.6.1.2 MERLIN-TIMI36

W badaniu MERLIN-TIMI36 oceniano średni czas do wystąpienia bólu po 8 miesiącach lub na ostatniej wizycie jeżeli była wcześniej. Analiza prowadzona była w populacji ITT. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ocenianego punktu końcowego dla całej analizowanej populacji, z tego względu w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z historią przewlekłej dławicy (ok. 54% pacjentów MERLIN-TIMI36). W badaniu nie sprecyzowano czy przedstawione wyniki dotyczą pomiaru „peak” czy „trough”. W niniejszej analizie przyjęto za autorami opracowania wtórnego Savarese 2013, że wyniki te dotyczą pomiaru „trough”.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 48). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci stosujący ranolazynę w dawce 1000 mg b.i.d. osiągają większy średni czas do wystąpienia bólu dławicowego w porównaniu do grupy komparatora. Wynik jest istotny statystycznie.

Tab. 48. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia bólu dławicowego (s). Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
dawka 1000 mg b.i.d.	1190	508	241,47	1173	477	239,74	31,00 (11,60; 50,40)	0,0018

* wartość SD wyznaczona w oparciu o raportowane wartości SE.

9.1.1.6.2 Pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”)

W badaniu CARISA średni czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany po 4 godzinach od podaniu dawki leku oceniano jako drugorzędowy punkt końcowy. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu CARISA.

Uzyskane wyniki (Tab. 49) wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas do wystąpienia bólu dławicowego (mierzony w trakcie testu wysiłkowego) osiągany w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 49. Skuteczność ranolazyny w porównaniu do placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	270	126,90	149,53	256	88,90	150,40	38,00 (12,36; 63,64)	0,0038
dawka 1000 mg b.i.d.	255	126,80	150,11				37,90 (11,85; 63,95)	

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w zakresie wydłużenia średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „peak”) w porównaniu z placebo.

Tab. 50. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	525	126,85	149,81	256	88,90	150,40	37,95 (15,51; 60,39)	0,0010

9.1.1.7 Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG

Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG oceniano w trzech badaniach: CARISA, MERLIN-TIMI36 oraz Villano 2013. Poniżej przedstawiono wyniki z poszczególnych badań. Z uwagi na różnice w sposobie raportowania wyników w badaniu CARISA i MERLIN-TIMI36 (odpowiednio: zmiana względem początku badania oraz wartość końcowa) przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe.

Nie przeprowadzono również metaanalizy wyników z badania MERLIN-TIMI36 i Villano 2013 z uwagi na przyjęte w niniejszej analizie założenie dot. liczby pacjentów, dla których raportowano wyniki w badaniu Villano 2013 oraz znaczne różnice pomiędzy badaniami w dawce ranolazyny, horyzoncie badania oraz liczbie pacjentów. Z uwagi na liczebność populacji, wyniki z badania Villano 2013 miałyby niewielki wpływ na wynik metaanalizy, jednakże wynik ten wskazywałby na większą korzyść ze stosowania ranolazyny niż wynika to tylko z badania MERLIN-TIMI36. Z tego względu do przeprowadzenia porównań pośrednich zdecydowano się konserwatywnie wykorzystać wyłącznie wyniki z badania MERLIN-TIMI36.

9.1.1.7.1 Pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („trough”)

9.1.1.7.1.1 CARISA

Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG w badaniu CARISA definiowano jako czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Punkt ten oceniany był po 12 godzinach od podania dawki leku. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z badania CARISA.

Tab. 51. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ranolazyna 750 mg b.i.d.	272	145,10	148,43	258	125,10	147,77	20,00 (-5,22; 45,22)	0,1208
ranolazyna 1000 mg b.i.d.	261	146,20	150,25				21,10 (-4,54; 46,74)	

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

Wyniki uzyskane dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. są zbliżone. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują tendencję do wydłużenia średniego czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) w grupie ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w porównaniu z placebo, bez uzyskania istotności statystycznej.

Tab. 52. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	533	145,64	149,33	258	125,10	147,77	20,54 (-1,50; 42,58)	0,0682

9.1.1.7.1.2 MERLIN-TIMI36

W badaniu MERLIN-TIMI36 oceniano średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, definiowany jako czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, po 8 miesiącach lub na ostatniej wizycie, jeżeli odbyła się wcześniej. Analiza prowadzona była w populacji ITT. W badaniu nie przedstawiono wyników dla ocenianego punktu końcowego dla całej analizowanej populacji, z tego względu w niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla podgrupy pacjentów z historią przewlekłej dławicy (ok. 54% pacjentów MERLIN-TIMI36). W badaniu nie sprecyzowano czy przedstawione wyniki dotyczą pomiaru „peak” czy „trough”. W niniejszej analizie przyjęto za autorami opracowania wtórnego Savarese 2013, że wyniki te dotyczą pomiaru „trough”.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 53). Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci stosujący ranolazynę w dawce 1000 mg b.i.d. osiągają większy średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG w porównaniu do grupy komparatora. Wynik jest istotny statystycznie.

Tab. 53. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s). Średnia różnic – wyniki z badania MERLIN-TIMI36.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
dawka 1000 mg b.i.d.	1190	509,00	241,47	1173	479,00	239,74	30,00 (10,60; 49,40)	0,0025

* wartość SD wyznaczona w oparciu o raportowane wartości SE.

9.1.1.7.1.3 Villano 2013

W badaniu Villano 2013 oceniano czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm w trakcie testu wysiłkowego, przy czym nie sprecyzowano czy przedstawione wyniki dotyczą pomiaru „peak” czy „trough”. W niniejszej analizie przyjęto, że wyniki te dotyczą pomiaru „trough” (podejście analogiczne jak w przypadku badania MERLIN-TIMI36). W publikacji Villano 2013 nie podano również informacji o liczebności populacji, dla której przedstawiono wyniki, przy czym przyjęto założenie, że wyniki raportowano dla wszystkich randomizowanych pacjentów. Poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu Villano 2013 (Tab. 54).

Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci w grupie ranolazyny osiągają istotnie statystycznie dłuższy czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (obniżenie odcinka ST o 1 mm) w porównaniu z placebo.

Tab. 54. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s). Wyniki z badania Villano 2013.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 375mg b.i.d.	15	407	149	15	285	135	122,00 (20,25; 223,75)	0,0261

9.1.1.7.2 Pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”)

W badaniu CARISA średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (definiowany jako czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm) oceniano po 4 godzinach od podaniu dawki leku. Analiza prowadzona była w populacji ITT LOCF w horyzoncie 12 tygodni. W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany (średnia MNK) względem początku badania. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki raportowane w badaniu CARISA.

Uzyskane wyniki (Tab. 55) wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (mierzony w trakcie testu wysiłkowego) osiągany w grupie ranolazyny (dawka 750 lub 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 55. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750 mg b.i.d.	270	100,00	142,96	256	59,20	144,00	40,80 (16,27; 65,33)	0,0012
dawka 1000 mg b.i.d.	255	93,80	142,12				34,60 (9,79; 59,41)	0,0065

* wartość SD wyznaczona na podstawie raportowanych wartości SE.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla ocenianego punktu końcowego dla połączonych grup ranolazyny, tj. dla dawki 750 i 1000 mg b.i.d. łącznie. Uzyskane wyniki wskazują tendencję do wydłużenia średniego czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „peak”) w grupie ranolazyny w dawce 750-1000 mg b.i.d. w porównaniu z placebo, bez uzyskania istotności statystycznej.

Tab. 56. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.

Grupa	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
dawka 750-1000 mg b.i.d.	525	96,99	142,59	256	59,20	144,00	37,79 (16,34; 59,24)	0,0006

9.1.1.8 Jakość życia

9.1.1.8.1 Kwestionariusz SAQ

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SAQ raportowana była w czterech badaniach: ERICA, Mehta 2011, MERLIN-TIMI36 oraz Villano 2013. Metaanaliza wyników nie była możliwa z uwagi na różnice w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach.

W badaniu ERICA podano wynik tylko dla jednego elementu ocenianego w kwestionariuszu SAQ, tj. częstości występowania dolegliwości dławicowych. Wyniki te raportowane w postaci średniej zmiany względem wartości początkowej zaprezentowano w tabeli poniżej. Wyniki uzyskane dla pozostałych elementów kwestionariusza SAQ nie zostały zamieszczone przez autorów badania z uwagi na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy ocenianymi grupami.

Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci stosujący ranolazynę w dawce 1000 mg b.i.d. osiągnęli lepszą jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza SAQ w porównaniu z pacjentami w grupie komparatora. Wynik był istotny statystycznie na korzyść ranolazyny (Tab. 57).

Tab. 57. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ, częstość występowania dolegliwości dławicowych. Wyniki z badania ERICA.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	277	22,50	19,00	281	18,50	18,80	4,00 (0,86; 7,14)	0,0127

W badaniu Mehta 2011 ocenę jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SAQ przeprowadzono w horyzoncie 4 tyg. Wyniki raportowano w postaci mediany, w związku z czym przeprowadzenie analizy statystycznej dla tych wyników nie było możliwe. Poniżej przedstawiono wyniki w postaci, w jakiej zaprezentowano je w badaniu (por. Tab. 58).

Tab. 58. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Mehta 2011.

Element SAQ	Dawka	Horyzont	Ranolazyna		Placebo		p
			mediana	min; max	mediana	min; max	
ograniczenia fizyczne	500-1000 mg b.i.d.	4 tyg.	91,7	79,2; 97,9	83,3	66,6; 97,2	0,046
stabilność dławicy			75,0	50,0; 100,0	50,0	25,0; 75,0	0,008
częstość występowania dolegliwości dławicowych			80,0	50,0; 100,0	75,0	60,0; 87,5	0,197
satysfakcja ze sposobu leczenia			87,5	75,0; 100,0	93,8	75,0; 100,0	0,058
odbiór choroby przez badanego			75,0	60,4; 83,3	66,7	58,3; 75,0	0,021

W badaniu MERLIN-TIMI36 wyniki dla jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SAQ przedstawiono dla wszystkich elementów łącznie. Wynik ogółem przedstawiono w tabeli poniżej.

Uzyskane wyniki wskazują, że pacjenci w grupie ranolazyny (w dawce 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy placebo uzyskiwali lepszy wynik dla jakości życia mierzonej ogółem za pomocą kwestionariusza SAQ. Wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ranolazyny (por. Tab. 108).

Tab. 59. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD	N	średnia	SD		
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	3279	84,30	22,20	3281	82,20	23,20	2,10 (1,00; 3,20)	0,0002

W badaniu Villano 2013 nie podano informacji o liczebności pacjentów, dla których raportowano wyniki. W niniejszym opracowaniu przyjęto założenie, że wyniki przedstawiono dla wszystkich randomizowanych pacjentów. W badaniu Villano 2013 wyniki kwestionariusza SAQ przedstawiono dla początku oraz końca badania, przy czym analiza statystyczna dla średniej zmiany nie była możliwa (z uwagi na brak informacji o wartości SD). Z tego względu wyniki porównania ranolazyny i placebo przeprowadzono dla wartości końcowych. Wyniki oceniano w horyzoncie 4 tygodni (por. Tab. 60).

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ (we wszystkich elementach z wyłączeniem częstości występowania dolegliwości dławicowych) w populacji pacjentów stosujących ranolazynę w dawce 375 mg b.i.d. w porównaniu do placebo.

Tab. 60. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Villano 2013.

Element SAQ	Ranolazyna (375 mg; b.i.d.) N=15		Placebo N=15		MD (95% CI)	p
	średnia	SD	średnia	SD		
ograniczenia fizyczne						
początek badania	69,8	16	68,2	20	nie analizowano	
follow-up	84,1	12	67,1	21	17,00 (4,76; 29,24)	0,0110
stabilność dławicy						
początek badania	40,0	25	56,7	26	nie analizowano	
follow-up	90,0	18	55,0	25	35,00 (19,41; 50,59)	0,0001
częstość występowania dolegliwości dławicowych						
początek badania	61,3	12	72,7	17	nie analizowano	
follow-up	81,3	17	71,3	18	10,00 (-2,53; 22,53)	0,1290
satysfakcja ze sposobu leczenia						
początek badania	68,8	16	75,8	15	nie analizowano	
follow-up	90,8	9	74,2	14	16,60 (8,18; 25,02)	0,0006
odbiór choroby przez badanego						
początek badania	45,0	17	60,0	22	nie analizowano	
follow-up	79,4	14	57,2	23	22,20 (8,57; 35,83)	0,0035

9.1.1.8.2 Kwestionariusz EuroQoL VAS

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EuroQoL VAS oceniana była w badaniu Villano 2013. Jak wspomniano wcześniej (por. rozdz. 9.1.1.8.1), w badaniu nie podano informacji o liczbie pacjentów, dla których raportowano wyniki. W niniejszym opracowaniu przyjęto, że wyniki przedstawiono dla wszystkich randomizowanych pacjentów. W tabeli poniżej (Tab. 61) przedstawiono wyniki porównania dla wartości końcowych. Jakość życia oceniana była w horyzoncie 4 tygodni.

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza EuroQoL VAS w grupie ranolazyny w porównaniu do grupy komparatora.

Tab. 61. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz EuroQoL VAS. Wyniki z badania Villano 2013.

Villano 2013	Ranolazyna (375 mg b.i.d.) N=15		Placebo N=15		MD (95% CI)	p
	średnia	SD	średnia	SD		
początek badania	61,3	17	65,7	17	nie analizowano	
follow-up	79,3	13	64,3	19	15,00 (3,35; 26,65)	0,0176

9.1.1.8.3 Kwestionariusz SF-36

Ocena jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza SF-36 (wymiar fizyczny i mentalny) analizowana była w badaniu TERISA w horyzoncie 8 tyg. i raportowana w postaci zmiany względem wartości początkowej. Poniżej przedstawiono wyniki z ww. badania.

Uzyskane wyniki (Tab. 62) wskazują, że terapia ranolazyną w dawce 1000 mg b.i.d. w porównaniu do placebo powoduje większą zmianę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 (wymiar fizyczny) w horyzoncie 8 tygodni. Wynik jest istotny statystycznie.

Tab. 62. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SF-36. Wyniki z badania TERISA.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
Wymiar mentalny										
TERISA	500-1000 mg b.i.d.	8 tyg.	462	1,00	8,77	465	1,10	8,80	-0,10 (-1,23; 1,03)	0,8625
Wymiar fizyczny										
TERISA	500-1000 mg b.i.d.	8 tyg.	462	2,90	6,58	465	1,90	6,60	1,00 (0,15; 1,85)	0,0211

* wartość wyznaczona w oparciu o raportowany przedział ufności (95% CI).

9.1.1.8.4 Skala PGIC

Jakość życia oceniana na Skali Ogólnego Wrażenia Zmiany Stanu w Ocenie Pacjenta (skala PGIC) analizowana była w badaniu TERISA. Analizę prowadzono w horyzoncie 8 tygodni, a wyniki raportowano w postaci średniej MNK. Uzyskane wyniki wskazują na

brak możliwości wykazania przewagi jednej z terapii nad drugą w zakresie zmiany wyniku na skali PGIC względem początku badania (por. Tab. 63).

Tab. 63. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, skala PGIC. Wyniki z badania TERISA.

Badanie	Dawka	Horyzont	Ranolazyna			Placebo			MD (95% CI)	p
			N	średnia	SD *	N	średnia	SD *		
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	462	4,00	2,19	465	3,90	2,20	0,10 (-0,18; 0,38)	0,4881

9.1.2 Ranolazyna vs iwabradyna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących skuteczności ranolazyny zidentyfikowano jedno badanie porównujące bezpośrednio ranolazynę z iwabradyną – badanie Villano 2013.

9.1.2.1 Jakość życia

9.1.2.1.1 Kwestionariusz SAQ

W badaniu Villano 2013 nie podano informacji o liczebności pacjentów, dla których raportowano wyniki. W niniejszym opracowaniu przyjęto założenie, że wyniki przedstawiono dla wszystkich randomizowanych pacjentów. W badaniu Villano 2013 wyniki kwestionariusza SAQ przedstawiono dla początku oraz końca badania, przy czym analiza statystyczna dla średniej zmiany nie była możliwa (z uwagi na brak informacji o wartości SD). Z tego względu wyniki porównania ranolazyny i placebo przeprowadzono dla wartości końcowych. Wyniki oceniano w horyzoncie 4 tygodni (por. Tab. 64).

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ, dla dwóch elementów: stabilność dławicy oraz odbiór choroby przez badanego, w populacji pacjentów stosujących ranolazynę w dawce 375 mg b.i.d. w porównaniu do iwabradyny.

Tab. 64. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Villano 2013.

Element SAQ	Ranolazyna (375 mg, b.i.d.) N=15		Iwabradyna N=16		MD (95% CI)	p
	średnia	SD	średnia	SD		
ograniczenia fizyczne						
początek badania	69,8	16	65,4	15	nie analizowano	
follow-up	84,1	12	76,5	16	7,60 (-2,32; 17,52)	0,1439
stabilność dławicy						
początek badania	40,0	25	43,8	30	nie analizowano	
follow-up	90,0	18	56,3	33	33,70 (15,14; 52,26)	0,0013
częstość występowania dolegliwości dławicowych						
początek badania	61,3	12	64,4	14	nie analizowano	
follow-up	81,3	17	73,1	18	8,20 (-4,12; 20,52)	0,2023
satysfakcja ze sposobu leczenia						
początek badania	68,8	16	75,8	15	nie analizowano	
follow-up	90,8	9	84,4	14	6,40 (-1,83; 14,63)	0,1385
odbiór choroby przez badanego						
początek badania	45,0	17	49,5	23	nie analizowano	
follow-up	79,4	14	62,5	26	16,90 (2,32; 31,48)	0,0307

9.1.2.1.2 Kwestionariusz EuroQoL VAS

Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EuroQoL VAS oceniana była w badaniu Villano 2013. W badaniu nie podano informacji o liczbie pacjentów, dla których raportowano wyniki, w związku z czym w niniejszym opracowaniu przyjęto, że wyniki przedstawiono dla wszystkich randomizowanych pacjentów. W tabeli poniżej (Tab. 65)

przedstawiono wyniki porównania dla wartości końcowych. Jakość życia oceniana była w horyzoncie 4 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną i iwabradyną w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Tab. 65. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: jakość życia, kwestionariusz EuroQoL VAS. Wyniki z badania Villano 2013.

Element SAQ	Ranolazyna (375 mg b.d.d.) N=15		Iwabradyna N=16		MD (95% CI)	p
	średnia	SD	średnia	SD		
początek badania	61,3	17	66,6	14	nie analizowano	
follow-up	79,3	13	72,5	17	6,80 (-3,81; 17,41)	0,2193

9.2 Porównania dla komparatorów na potrzeby porównania pośredniego

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki porównania skuteczności dla iwabradyny, monoazotanu izosorbidu i trimetazydyny z placebo, które wykorzystane zostały następnie do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności ranolazyny i ww. aktywnych komparatorów.

9.2.1 Iwabradyna vs placebo

Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo oceniano w trzech badaniach włączonych do niniejszego przeglądu: ASSOCIATE, BEAUTIFUL oraz Villano 2013. Ze względu na to, że docelowo wyniki te będą wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego skuteczności ranolazyny z iwabradyną, wyniki z ww. badań przedstawiono wyłącznie dla punktów końcowych, dla których dostępne były odpowiednie wyniki w przeglądzie dotyczącym skuteczności ranolazyny. Tym samym nie przedstawiono również wyników dotyczących skuteczności iwabradyny, których sposób raportowania (inny niż w badaniach włączonych w przeglądzie dla ranolazyny) nie umożliwił przeprowadzenia porównania pośredniego.

9.2.1.1 Zgony

9.2.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Zgon z dowolnej przyczyny oceniany był w badaniu BEAUTIFUL. Z uwagi na charakterystykę pacjentów włączonych do ww. badania wyniki przedstawiono dla subpopulacji pacjentów, tj. pacjentów z udokumentowaną chorobą wieńcową i frakcją wyrzutową lewej komory serca <40% oraz z objawami dławicy piersiowej w wysiłku (klasa II/III NYHA). Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej. Uzyskane wyniki wskazują na tendencję do rzadszego występowania zgonów z dowolnej przyczyny w grupie pacjentów stosujących iwabradynę w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej.

Tab. 66. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.

Badanie	n/N (iwabradyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
BEAUTIFUL	64/734 (8,7%)	77/773 (10,0%)	0,86 (0,61; 1,22)	0,4083	-1,24 (-4,18; 1,69)	0,4072	80,53 NNH (23,93 NNH; 59,01 NNT)

9.2.1.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu BEAUTIFUL w podgrupie pacjentów z objawami dławicy piersiowej w wysiłku. Uzyskane wyniki wskazują na tendencję do rzadszego występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie

pacjentów stosujących iwabradynę w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej (Tab. 67).

Tab. 67. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Badanie	n/N (iwabradyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
BEAUTIFUL	54/734 (7,4%)	64/773 (8,3%)	0,88 (0,60; 1,28)	0,5055	-0,92 (-3,63; 1,79)	0,5046	108,40 NNH (27,53 NNH; 55,96 NNT)

9.2.1.2 Punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym

9.2.1.2.1 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Hospitalizację z powodu niewydolności serca oceniano w badaniu BEAUTIFUL w podgrupie pacjentów z objawami dławicy piersiowej w wysiłku. Uzyskane wyniki wskazują na tendencję do rzadszego występowania ocenianego punktu końcowego w grupie pacjentów stosujących iwabradynę w porównaniu do placebo, bez uzyskania istotności statystycznej (Tab. 68).

Tab. 68. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Badanie	n/N (iwabradyna)	n/N (placebo)	OR		RD		NNT (95% CI)
			OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	P	
BEAUTIFUL	33/734 (4,5%)	41/773 (5,3%)	0,84 (0,53; 1,34)	0,4685	-0,81 (-2,99; 1,37)	0,4671	123,75 NNH (33,49 NNH; 73,00 NNT)

9.2.1.3 Całkowity czas na bieżni

Całkowity czas na bieżni mierzony w trakcie testu wysiłkowego oceniano w jednym badaniu: ASSOCIATE. W badaniu analiza prowadzona była w horyzoncie 4 miesięcy (16 tyg.). Wyniki raportowano w postaci średniej zmiany względem wartości początkowej oraz w postaci wartości końcowej. Pomiar wykonywany był w 12 godzinie po podaniu dawki leku – pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE przedstawiono w tabeli poniżej.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę iwabradyny w dawce 5-7,5 mg b.i.d. w porównaniu z placebo w zakresie całkowitego średniego czasu na bieżni osiąganego w trakcie testu wysiłkowego w 12 godz. po podaniu dawki leku (pomiar „trough”) dla wyników raportowanych w postaci średniej zmiany względem wartości początkowej. Wyniki raportowane w postaci wartości końcowej badania wskazują na przewagę iwabradyny w zakresie ocenianego punktu końcowego bez uzyskania istotności statystycznej (Tab. 69).

Tab. 69. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.

Sposób raportowania wyników	Iwabradyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
zmiana względem wartości początkowej	441	24,30	65,30	434	7,70	63,80	16,60 (8,05; 25,15)	0,0002
wartość końcowa badania		469,90	119,20		458,40	111,10	11,50 (-3,77; 26,77)	0,1402

9.2.1.4 Czas do wystąpienia bólu dławicowego

Czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany był w badaniu ASSOCIATE. Analiza prowadzona była w horyzoncie 4 miesięcy, a wyniki raportowano dla pomiaru w 12 godz. po podaniu dawki leku w postaci średniej zmiany względem wartości początkowej lub w postaci wartości końcowej. Wyniki z badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Uzyskane wyniki wskazują na przewagę iwabradyny w dawce 5-7,5 mg b.i.d. uzyskaną w horyzoncie 4 m-cy w zakresie średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w czasie testu wysiłkowego w porównaniu do komparatora (placebo). Wynik tego porównania jest istotny statystycznie dla obu raportowanych w badaniu postaci wyników (por. Tab. 70).

Tab. 70. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.

Sposób raportowania wyników	Iwabradyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
zmiana względem wartości początkowej	441	49,10	83,30	434	22,70	79,10	26,40 (15,64; 37,16)	<0,0001
wartość końcowa badania		401,60	125,50		379,90	115,80	21,70 (5,70; 37,70)	0,0080

9.2.1.5 Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG

Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (definiowany jako czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm) oceniano w badaniu ASSOCIATE w horyzoncie 4 m-cy. Wyniki raportowano w postaci średniej zmiany względem wartości początkowej oraz w postaci wartości końcowej badania. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę iwabradyny (dawka 5-7,5 mg b.i.d.) w porównaniu do placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 71).

Tab. 71. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.

Sposób raportowania wyników	Iwabradyna			Placebo			MD (95% CI)	p
	N	średnia	SD	N	średnia	SD		
zmiana względem wartości początkowej	441	45,70	93,00	434	15,40	86,60	30,30 (18,40; 42,20)	<0,0001
wartość końcowa badania		383,50	123,20		362,30	122,50		

9.2.2 Monoazotan izosorbidu vs placebo

Do analizy skuteczności monoazotanu izosorbidu w porównaniu z placebo włączono jedno badanie spełniające kryteria włączenia (por. rozdz. 7.3) – badanie Chrysant 1993. Poniżej przedstawiono wyniki z ww. badania, raportowane w postaci umożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności ranolazyny i ISMN.

9.2.2.1 Całkowity czas na bieżni

Całkowity czas na bieżni mierzony w trakcie testu wysiłkowego oceniano w jedynym badaniu włączonym w wyniku przeglądu badań pierwotnych dla monoazotanu izosorbidu. W badaniu Chrysant 1993 analiza prowadzona była dla czterech dawek ISMN w horyzoncie 6 tygodni. Poniżej przedstawiono wyniki porównania z placebo w zakresie ocenianego punkt końcowego dla dwóch wariantów pomiaru – „peak” (pomiar po 4 godz. od podania dawki leku) oraz „trough” (pomiar po 12 godz. od podania dawki leku). W badaniu wyniki raportowano w postaci średniej zmiany względem początku badania wraz z podaniem poziomu istotności dla porównania z placebo.

9.2.2.1.1 Pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („trough”)

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas na bieżni mierzony w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) osiągnięty w grupie monoazotanu izosorbidu w dawce 120 i 240 mg q.d. w porównaniu do wyników w grupie komparatora (Tab. 72). Wyniki pozostałych porównań były nieistotne statystycznie i z wyjątkiem pomiaru dla ISMN w dawce 60 mg q.d. wskazywały na tendencję do uzyskiwania lepszych wyników w grupie monoazotanu izosorbidu niż w grupie placebo. Z uwagi na brak danych dotyczących wartości SD w poszczególnych grupach, nie przeprowadzono porównania dla dawek połączonych ISMN.

Tab. 72. Skuteczność monoazotanu izosorbidu w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania Chrysant 1993.

Grupa	ISMN		Placebo		p	MD (95% CI)
	N	średnia	N	średnia		
ISMN 30 mg q.d.	51	30	49	24	0,73	6,00 (-27,98; 39,98)
ISMN 60 mg q.d.	52	22			0,92	-2,00 (-40,93; 36,93)
ISMN 120 mg q.d.	53	58			0,04	34,00 (1,98; 66,02)
ISMN 240 mg q.d.	46	58			0,05	34,00 (0,44; 67,56)

9.2.2.1.2 Pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”)

Wyniki uzyskane dla pomiaru „peak” wskazują na istotnie statystycznie dłuższy średni czas na bieżni mierzony w trakcie testu wysiłkowego osiągnięty w grupie monoazotanu

izosorbidu w dawce 120 i 240 mg q.d. w porównaniu do wyników w grupie komparatora (Tab. 73). Wyniki pozostałych porównań były nieistotne statystycznie i wskazywały na tendencję do uzyskiwania lepszych wyników w grupie ISMN niż w grupie placebo. Z uwagi na brak danych dotyczących wartości SD w poszczególnych grupach, nie przeprowadzono porównania dla dawek połączonych ISMN.

Tab. 73. Skuteczność monoazotanu izosorbidu w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania Chrysant 1993.

Grupa	ISMN		Placebo		p	MD (95% CI)
	N	średnia	N	średnia		
ISMN 30 mg q.d.	51	61	49	43	0,26	18,00 (-13,14; 49,14)
ISMN 60 mg q.d.	52	63			0,22	20,00 (-11,76; 51,76)
ISMN 120 mg q.d.	53	106			0,01	63,00 (15,98; 110,02)
ISMN 240 mg q.d.	46	91			0,01	48,00 (12,23; 83,77)

9.2.3 Trimetazydyna vs placebo

Do analizy skuteczności dla trimetazydyny w porównaniu z placebo włączono siedem badań: Levy 1995, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003, TRIMPOL II, VASCO oraz Vitale 2004.

9.2.3.1 Liczba ataków bólu dławicowego

Liczba ataków bólu dławicowego oceniana była w pięciu badaniach. W badaniu Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003 oraz TRIMPOL II oceniano różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego w trakcie leczenia. W badaniu Manchanda 1997, TRIMPOL II oraz Vitale 2004 oceniano różnicę pomiędzy wartościami końcowymi w poszczególnych grupach dla analizowanego punktu końcowego.

9.2.3.1.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany liczby ataków bólu dławicowego w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 74. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna		Placebo		WMD (95% CI)	p
				N	średnia	N	średnia		
Manchanda 1997	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	bd	32	bd	-4,80 (-7,50; -2,10)	0,0009
Manchanda 2003	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	25	bd	25	bd	-5,10 (3,10; 7,30)	<0,0001
Sellier 2003	35 mg b.i.d.	6 m-cy	ITT	117	-2,05 *	106	-1,40 *	-0,65 (-1,37; 0,07)	0,0800
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	-1,90	179	-0,90	-1,00 (-1,76; -0,24)	0,0100 **

* wartość odczytana z wykresu;
 ** w publikacji wartość podana jako $p < 0,01$.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania Manchanda 1997 oraz Manchanda 2003 z uwagi na zbyt duże różnice w horyzoncie badania oraz liczebności populacji w ww. badaniach w porównaniu do badania Sellier 2003 oraz TRIMPOL II. Sposób raportowania wyników w badaniach Manchanda 1997 i Manchanda 2003 (podanie wyłącznie średniej zmiany wraz z 95% CI) różni się od sposobu przedstawienia wyników w pozostałych dwóch badaniach, w których przedstawiono średnią zmianę dla każdej z grup oraz wartość p dla porównania pomiędzy grupami. Ponadto, heterogeniczność metaanalizy wszystkich czterech badań byłaby bardzo wysoka ($I^2=87\%$). Ostatecznie, do metaanalizy włączono wyłącznie wyniki z badania Sellier 2003 oraz TRIMPOL II.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie obniżenia średniej tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego ocenianej jako różnica pomiędzy średnimi zmianami w poszczególnych grupach:



Zauważalna jest tendencja do zmniejszania różnic pomiędzy skutecznością TMZ oraz placebo wraz z wydłużeniem horyzontu badania (por. Ryc. 17).

Ryc. 17. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.



9.2.3.2 Zużycie nitrogliceryny

Zużycie nitrogliceryny (azotanów krótko działających) oceniane było w czterech badaniach. W badaniu Manchanda 1997, Manchanda 2003 oraz TRIMPOL II oceniano różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany tygodniowego zużycia nitrogliceryny w trakcie leczenia. W badaniu Manchanda 1997, TRIMPOL II oraz Vitale 2004 oceniano różnicę pomiędzy wartościami końcowymi w poszczególnych grupach dla analizowanego punktu końcowego.

9.2.3.2.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniej zmiany tygodniowego zużycia nitrogliceryny w trakcie leczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 75. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny (różnica pomiędzy średnimi zmianami).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna		Placebo		WMD (95% CI)	p
				N	średnia	N	średnia		
Manchanda 1997	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	bd	32	bd	-2,60 (-4,80; -0,40)	0,0239
Manchanda 2003	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	25	bd	25	bd	-4,40 (1,10; 7,60)	0,0108
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	-1,30	179	-0,50	-0,80 (-1,41; -0,19)	0,0100 *

* w publikacji wartość podana jako $p < 0,01$.

Do metaanalizy włączono wszystkie badania pomimo pewnych różnic występujących w sposobie raportowania wyników, horyzoncie badania oraz typie analizy. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie obniżenia średniego tygodniowego zużycia nitrogliceryny ocenianego jako różnica pomiędzy średnimi zmianami w poszczególnych grupach:



Zauważalna jest tendencja do zmniejszania różnic pomiędzy skutecznością TMZ oraz placebo wraz z wydłużeniem horyzontu badania (por. Ryc. 18).

Przy interpretacji powyższego wyniku należy mieć na uwadze, że początkowe średnie tygodniowe zużycie nitrogliceryny w badaniu Manchanda 2003 różniło się znacząco pomiędzy grupą TMZ i placebo. Początkowa wartość w grupie trimetazydyny była niemal dwukrotnie wyższa niż w grupie placebo. Niemniej z uwagi na brak analogicznych danych dotyczących początkowych wartości dla ocenianego punktu końcowego w pozostałych badaniach nie zdecydowano się na wykluczenie wyników z badania Manchanda 2003 z metaanalizy.

Ryc. 18. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.



9.2.3.3 Całkowity czas na bieżni

Całkowity średni czas na bieżni w trakcie testu wysiłkowego oceniano w czterech badaniach. W badaniu Levy 1995, Sellier 2003, TRIMPOL II oraz VASCO oceniano różnicę pomiędzy grupami w zakresie całkowitego czasu ćwiczeń na bieżni ocenianego jako różnica średnich zmian w trakcie leczenia. W badaniu Levy 1995 oraz TRIMPOL II oceniano różnicę pomiędzy wartościami końcowymi w poszczególnych grupach dla analizowanego punktu końcowego. W badaniach nie podano informacji czy oceniany punkt końcowy wykonywano jako pomiar „peak” czy „trough”. W niniejszym przeglądzie założono, że wszystkie raportowane wyniki dotyczą pomiaru „trough”.

9.2.3.3.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniego całkowitego czasu ćwiczeń na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami w grupach) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 76. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieźni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	P
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Levy 1995 *	20 mg t.i.d.	6 m-cy	bd	32	50,00	bd	35	17,00	bd	33,00 (-54,61; 120,61)	0,4630
Sellier 2003	35 mg b.i.d.	8 tyg.	PPS	85	4,40	92,40	82	-11,10	75,60	15,50 (-10,07; 41,07)	0,2364
TRIM-POL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	65,00	bd	179	26,00	bd	39,00 (9,49; 68,51)	0,0100 **
VASCO	35 mg b.i.d.	12 tyg.	ITT	249	0,05	0,21	136	0,01	0,06	0,05 (0,02; 0,07)	0,0011
	70 mg b.i.d.			260	0,07	0,25				0,06 (0,03; 0,09)	0,0002

* czas trwania ćwiczeń przy maksymalnym wysiłku;
 ** w publikacji wartość podana jako p<0,01.

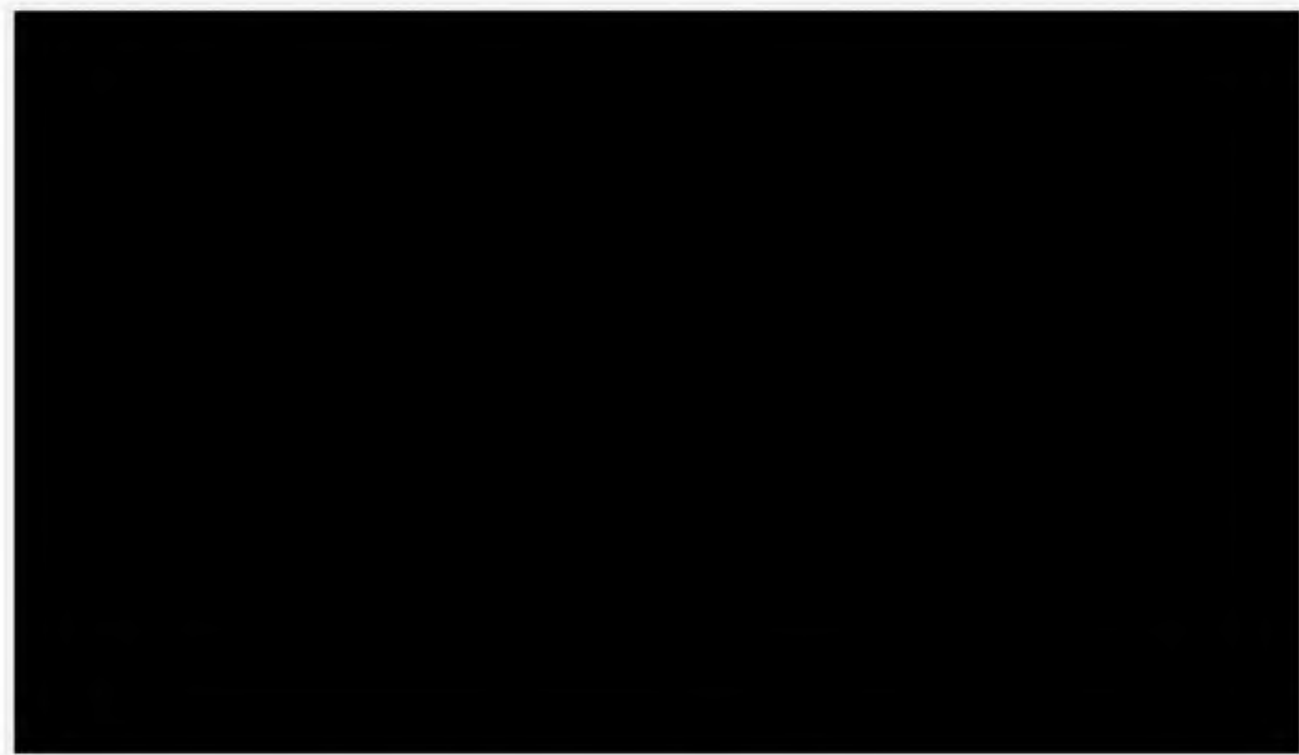
Wyniki z badania VASCO połączono dla obu analizowanych dawek trimetazydyny. Średnia różnica wyznaczona dla tych danych w porównaniu z placebo przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tab. 77. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieźni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Wyniki z badania VASCO, dawki połączone.

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	P
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
VASCO	35-70 mg b.i.d.	12 tyg.	ITT	509	0,06	0,23	136	0,01	0,06	0,05 (0,03; 0,07)	<0,0001

Do metaanalizy włączono wszystkie badania pomimo pewnych różnic występujących w dawce trimetazydyny, horyzoncie badania oraz typie analizy. Uzyskane wyniki wskazują na tendencję do uzyskiwania dłuższego czasu na bieźni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego w grupie trimetazydyny w porównaniu z placebo, bez uzyskania istotności statystycznej. Brak również wyraźnej tendencji do uzyskiwania lepszych wyników w dłuższym horyzoncie czasowym (por. Ryc. 19).

Ryc. 19. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.



9.2.3.3.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy wartościami końcowymi w grupie interwencji i komparatora w zakresie całkowitego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 78. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).

Badanie	Dawka	Horyzont	Anali-za	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Levy 1995	20 mg t.i.d.	6 m-cy	bd	32	607	25,8	35	661	28,7	-54,00 (-67,05; -40,95)	<0,0001
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	485	122	179	458	134	27,00 (0,06; 53,94)	0,0503

W badaniu TRIMPOL II wartości początkowe całkowitego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego w obu grupach były zbliżone, podczas gdy w badaniu Levy 1995 wartość początkowa dla ocenianego punktu końcowego różniła się znacząco pomiędzy grupami (wartość początkowa w grupie TMZ była znacznie niższa niż w grupie placebo). Z tego względu nie przeprowadzono metaanalizy powyższych badań. Docelowo w porównaniu pośrednim wykorzystano wyniki dla badania TRIMPOL II, do którego włączono więcej pacjentów, i w którym charakterystyka początkowa pacjentów pod względem ocenianego punktu końcowego była zbliżona.

9.2.3.4 Czas do wystąpienia bólu dławicowego

Czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie testu wysiłkowego analizowany był w dwóch badaniach: Manchanda 1997 oraz TRIMPOL II. W obu badaniach wyniki raportowano zarówno w postaci wartości końcowych jak i średnich zmian w trakcie trwania leczenia.

W badaniach nie podano informacji czy oceniany punkt końcowy wykonywano jako pomiar „peak” czy „trough”. W niniejszym przeglądzie założono, że wszystkie raportowane wyniki dotyczą pomiaru „trough”.

9.2.3.4.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami w grupach) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 79. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna		Placebo		WMD (95% CI)	p
				N	średnia	N	średnia		
Manchanda 1997	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	bd	32	bd	113,10 (44,60; 181,60)	0,0019
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	93	179	40	53,00 (12,90; 93,10)	0,0100 *

* w publikacji wartość podana jako $p < 0,01$.

Do metaanalizy włączono oba badania pomimo różnic występujących w horyzoncie badania oraz typie analizy. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie zwiększenia średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego (oceniającego w trakcie testu wysiłkowego) ocenianego jako różnica pomiędzy średnimi zmianami w poszczególnych grupach:

- MD=76,37, 95% CI=(18,95; 133,79), $p=0,009$.

Różnica w skuteczności pomiędzy TMZ a placebo dla ocenianego punktu końcowego jest mniejsza w badaniu o dłuższym horyzoncie (i większej liczbie włączonych pacjentów) – por. Ryc. 20.

Ryc. 20. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.



9.2.3.4.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (różnica pomiędzy wartościami końcowymi) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 80. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	P
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Manchanda 1997 *	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	373,04	176,92	32	268,7	165,64	104,34 (20,37; 188,31)	0,0178
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	465	124	179	423	150	42,00 (13,11; 70,89)	0,0046

* wartości odczytane z wykresu.

Do metaanalizy włączono oba badania pomimo różnic występujących w horyzoncie badania oraz typie analizy. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie zwiększenia średniego czasu do wystąpienia bólu dławicowego (ocenianego w trakcie testu wysiłkowego) ocenianego jako różnica pomiędzy wartościami końcowymi w poszczególnych grupach:

[Redacted text]

Różnica w skuteczności pomiędzy TMZ a placebo dla ocenianego punktu końcowego jest mniejsza w badaniu o dłuższym horyzoncie (i większej liczbie włączonych pacjentów) – por. Ryc. 21.

Ryc. 21. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi). Metaanaliza wyników.



9.2.3.5 Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG

Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG oceniano w sześciu badaniach. W badaniu Levy 1995, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003, TRIMPOL II oraz VASCO oceniano różnicę pomiędzy grupami dla ocenianego punktu końcowego jako różnica średnich zmian w trakcie leczenia. W badaniu Levy 1995, Manchanda 1997 oraz TRIMPOL II wyniki raportowano również w postaci średnich wartości końcowych.

9.2.3.5.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy grupami w zakresie czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami w grupach) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 81. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).

Badanie	Dawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	P
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Levy 1995	20 mg t.i.d.	6 m-cy	bd	32	161	bd	35	42	bd	119,00 (33,77; 204,23)	0,0080
Manchanda 1997	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	bd	bd	32	bd	bd	94,20 (5,60; 182,80)	0,0413
Manchanda 2003	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	25	bd	bd	25	bd	bd	126,80 (45,00; 208,50)	0,0038
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	86	bd	179	24	bd	62,00 (15,08; 108,92)	0,0100 *
Sellier 2003	35 mg b.i.d.	8 tyg.	PPS	85	47,9	113,8	82	6,5	85,5	41,40 (10,94; 71,86)	0,0085

Badanie	Daw-	Hory-	Anali-	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
			FAS	93	44,3	113,5	87	11,6	91,6	32,70 (2,66; 62,74)	0,0343
VASCO	35 mg b.i.d.	12 tyg.	ITT	249	0,09	0,31	136	0,03	0,17	0,06 (0,01; 0,10)	0,0239
	70 mg b.i.d.			260	0,11	0,35				0,08 (0,03; 0,13)	0,0034

* w publikacji wartość podana jako p<0,01.

Wyniki z badania VASCO połączono dla obu analizowanych dawek trimetazydyny. Średnia różnica wyznaczona dla tych danych w porównaniu z placebo przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tab. 82. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Wyniki z badania VASCO, dawki połączone.

Bada- nie	Daw- ka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
VASCO	35-70 mg b.i.d.	12 tyg.	ITT	509	0,10	0,33	136	0,03	0,17	0,07 (0,03; 0,11)	0,0007

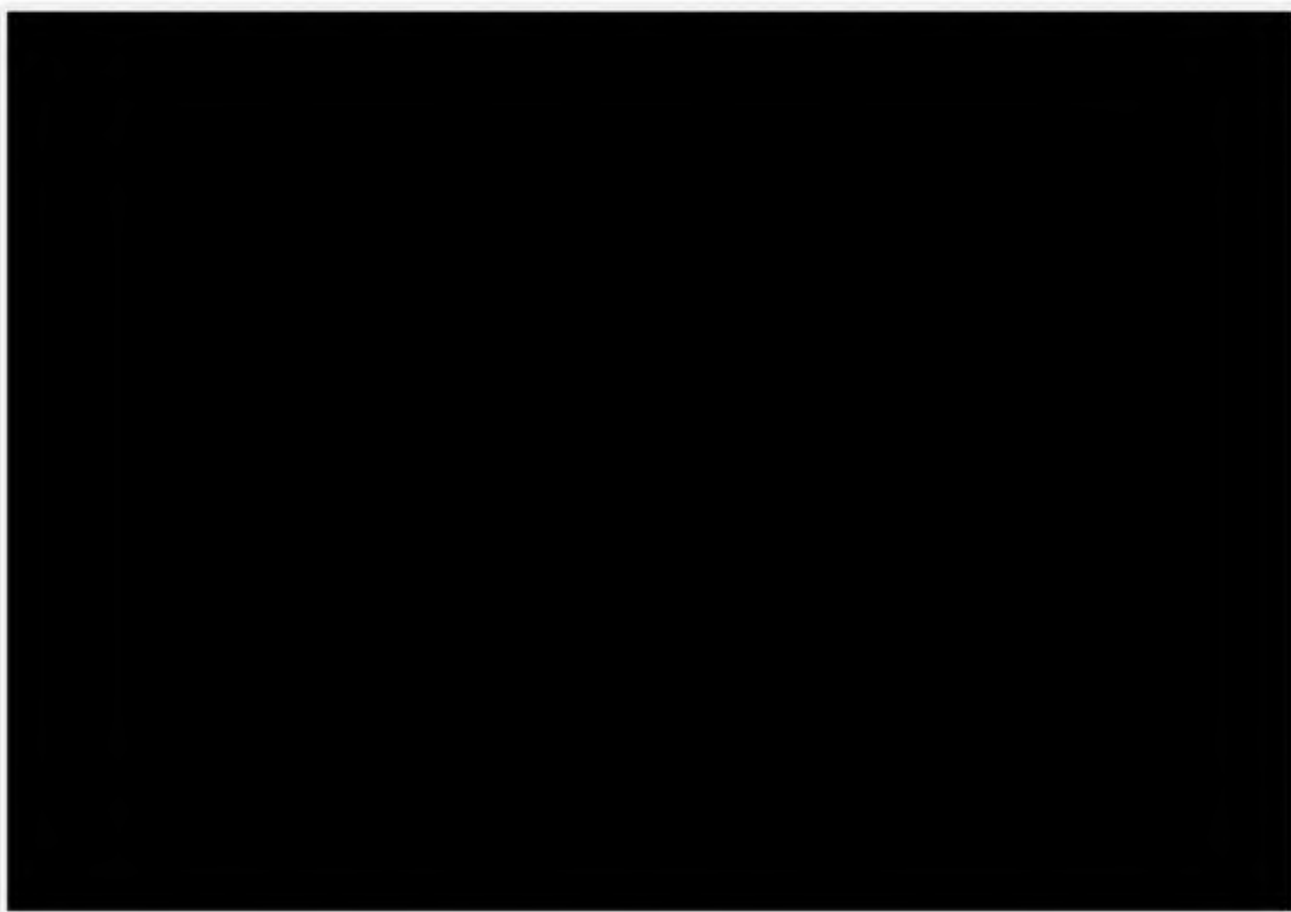
Do metaanalizy włączono wszystkie badania pomimo różnic występujących w sposobie raportowania wyników, dawce trimetazydyny, horyzoncie badania oraz typie analizy (z badania Sellier 2003 włączono wyniki dla analizy FAS z uwagi na większą liczbę analizowanych pacjentów w porównaniu z populacją PPS). Do metaanalizy włączono wszystkie badania pomimo bardzo dużej heterogeniczności ($I^2=84\%$). Niemniej, różnice w horyzoncie pomiędzy kolejnymi badaniami nie są znaczne i wydaje się, że decyzja co do niewłączenia któregoś z badań byłaby trudna. Z tego względu do metaanalizy włączono wszystkie badania, mając jednocześnie na uwadze niską jakość takiego wyniku.

Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego. Stosowanie TMZ wiąże się ze zwiększeniem średniego czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG:



Brak wyraźnej tendencji do uzyskiwania lepszych wyników w dłuższym horyzoncie czasowym (por. Ryc. 22).

Ryc. 22. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.



9.2.3.5.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Wyniki raportowane w badaniach oceniających różnicę pomiędzy wartościami końcowymi w grupie interwencji i komparatora w zakresie czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w trakcie testu wysiłkowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 83. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).

Badanie	Lawka	Horyzont	Analiza	Trimetazydyna			Placebo			WMI (95% CI)	r
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Levy 1995	20 mg t.i.d.	6 m-cy	bd	32	534	32,6	35	521	35,5	13,00 (-3,31; 29,31)	0,1230
Manchanda 1997*	20 mg t.i.d.	4 tyg.	ITT	32	250,68	237,21	32	215,75	195,71	34,93 (-71,62; 141,48)	0,5229
TRIMPOL II	20 mg t.i.d.	12 tyg.	PP	168	427	134	179	381	148	46,00 (16,32; 75,68)	0,0026

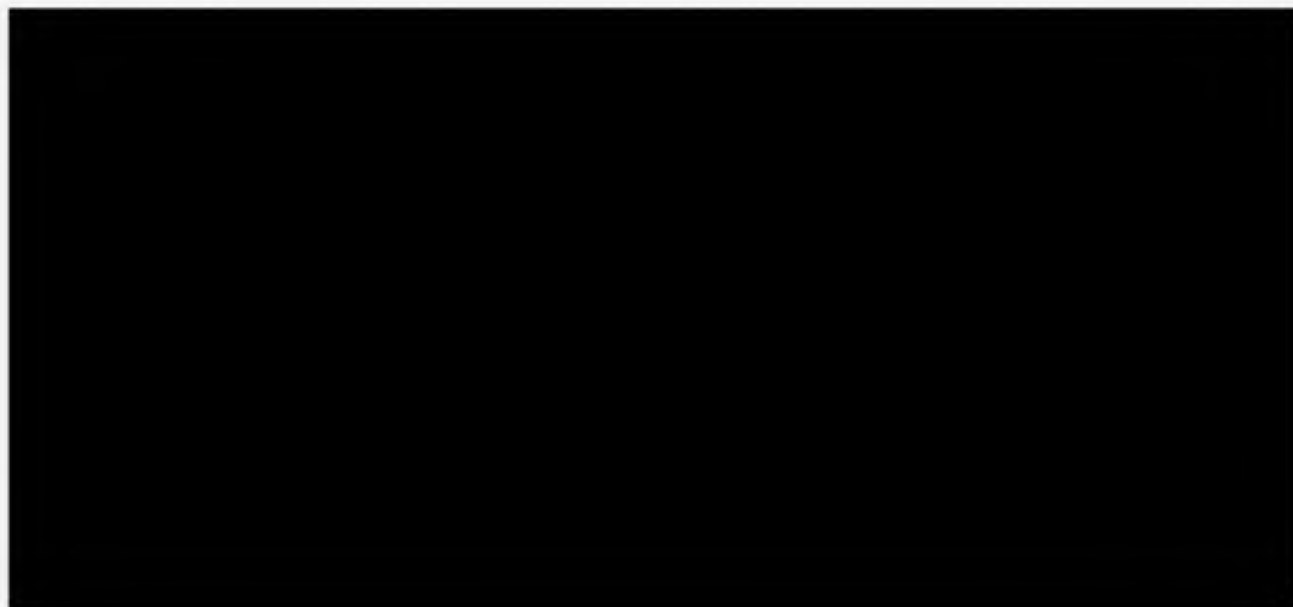
* wartości odczytane z wykresu.

Do metaanalizy włączono wszystkie badania pomimo różnic występujących w horyzoncie badania oraz typie analizy. Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego. Stosowanie TMZ wiąże się ze zwiększeniem średniego czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG:



Brak zależności pomiędzy różnicą w skuteczności TMZ i placebo a czasem trwania badania (por. Ryc. 23).

Ryc. 23. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi). Metaanaliza wyników.



9.2.3.6 Jakość życia

9.2.3.6.1 Skala VAS

Jakość życia trimetazydyny w porównaniu z placebo oceniana była w badaniu Vitale 2004. Wyniki uzyskane po 6. miesiącach terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 84). Uzyskane wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę trimetazydyny w porównaniu z placebo w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Tab. 84. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: jakość życia, skala VAS. Wyniki z badania Vitale 2004.

Vitale 2004	Trimetazydyna (200 mg b.i.d.) N=23		Placebo N=24		MD (95% CI)	P
	średnia	SD	średnia	SD		
początek badania	4,1	0,6	4,3	0,7	nie analizowano	
follow-up	6,4	0,8	4,2	0,9	2,20 (1,71; 2,69)	<0,0001

9.3 Porównania pośrednie

9.3.1 Ranolazyna vs iwabradyna

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności ranolazyny i iwabradyny było możliwe dla następujących punktów końcowych:

- zgon z dowolnej przyczyny,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca,
- całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”,
- czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”,
- czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”.

Wyniki porównań pośrednich przedstawiono poniżej.

9.3.1.1 Zgony

9.3.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. zgon z dowolnej przyczyny, przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy badań CARISA, ERICA, MERLIN-TIMI36 i TERISA dla ranolazyny oraz wyniki badania BEAUTIFUL dla iwabradyny. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach dla odmiennych sposobów raportowania wyników w badaniu MERLIN-TIMI36 (por. rozdz. 9.1.1.1.1):

- wariant 1 – wyniki raportowane jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie;
- wariant 2 – wyniki raportowane jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego dla obu analizowanych miar (Tab. 85 i Tab. 86).

Tab. 85. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z dowolnej przyczyny. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	OR (95% CI)	dawka	horyzont	OR (95% CI)	OR (95% CI)

Tab. 86. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z dowolnej przyczyny. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	RD (95% CI)	dawka	horyzont	RD (95% CI)	RD (95% CI)

9.3.1.1.2 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 dla ranolazyny oraz wyniki badania BEAUTIFUL dla iwabradyny. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach dla odmiennych sposobów raportowania wyników w badaniu MERLIN-TIMI36 (por. rozdz. 9.1.1.1.2):

- wariant 1 – wyniki raportowane jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie;
- wariant 2 – wyniki raportowane jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego dla obu analizowanych miar (Tab. 87 i Tab. 88).

Tab. 87. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	OR (95% CI)	dawka	horyzont	OR (95% CI)	OR (95% CI)
1000 mg b.i.d.						
1000 mg b.i.d.						

Tab. 88. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	RD (95% CI)	dawka	horyzont	RD (95% CI)	RD (95% CI)
1000 mg b.i.d.						
1000 mg b.i.d.						

9.3.1.2 Punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym

9.3.1.2.1 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. hospitalizacja z powodu niewydolności serca, przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 dla ranolazyny oraz wyniki badania BEAUTIFUL dla iwabradyny. Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach dla odmiennych sposobów raportowania wyników w badaniu MERLIN-TIMI36 (por. rozdz. 0):

- wariant 1 – wyniki raportowane jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie;
- wariant 2 – wyniki raportowane jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

Wyniki porównania pośredniego (Tab. 89 i Tab. 90) wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Tab. 89. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	OR (95% CI)	dawka	horyzont	OR (95% CI)	OR (95% CI)

Tab. 90. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	RD (95% CI)	dawka	horyzont	RD (95% CI)	RD (95% CI)

9.3.1.3 Całkowity czas na bieżni

9.3.1.3.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA dla ranolazyny (dawki połączone) oraz ASSOCIATE dla iwabradyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 91).

Tab. 91. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.3.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 oraz ASSOCIATE.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 92).

Tab. 92. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.4 Czas do wystąpienia bólu dławicowego

9.3.1.4.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA (dawki połączone) oraz ASSOCIATE.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 93).

Tab. 93. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.4.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 oraz ASSOCIATE.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 94).

Tab. 94. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.5 Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG

9.3.1.5.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA (dawki połączone) oraz ASSOCIATE.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 95).

Tab. 95. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.5.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 oraz ASSOCIATE.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 96).

Tab. 96. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			iwabradyna vs placebo			ranolazyna vs iwabradyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.1.6 Jakość życia

Nie przeprowadzono porównania pośredniego ranolazyny i iwabradyny w zakresie jakości życia, z uwagi na to, że wyniki dotyczące tego punktu końcowego pochodzą z jednego badania (Villano 2013), na podstawie którego możliwe było przeprowadzenie porównania bezpośredniego (por. rozdz. 9.1.2).

9.3.2 Ranolazyna vs monoazotan izosorbidu

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności ranolazyny i monoazotanu izosorbidu było możliwe wyłącznie dla jednego punktu końcowego – całkowitego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „peak” oraz „trough”). Wyniki porównania przedstawiono poniżej.

9.3.2.1 Całkowity czas na bieżni

9.3.2.1.1 Pomiar wykonywany w 12 godzinie po podaniu dawki leku („trough”)

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”) przeprowadzono w oparciu o wyniki CARISA dla ranolazyny (dawki połączone) oraz Chryasant 1993 dla ISMN (osobne dawki, por. rozdz. 9.2.2.1). Wykorzystanie wyników z badania MERLIN-TIMI36 nie było możliwe z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze ranolazyny lub ISMN w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 97).

Tab. 97. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z monoazotanem izosorbidu: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			ISMN vs placebo			ranolazyna vs ISMN
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
██████	████	██████	██████	████	██████	██████
██████	████	██████	██████	████	██████	██████
██████	████	██████	██████	████	██████	██████
██████	████	██████	██████	████	██████	██████

9.3.2.1.2 Pomiar wykonywany w 4 godzinie po podaniu dawki leku („peak”)

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „peak”) przeprowadzono w oparciu o wyniki CARISA (dawki połączone) oraz Chryasant 1993 (osobne dawki, por. rozdz. 9.2.2.1). Wykorzystanie wyników z badania MERLIN-TIMI36 nie było możliwe z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze ranolazyny lub ISMN w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 98).

Tab. 98. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z monoazotanem izosorbidu: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			ISMN vs placebo			ranolazyna vs ISMN
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
			██████		██████	██████
			██████	██████	██████	██████
			██████		██████	██████

9.3.3 Ranolazyna vs trimetazydyna

Przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności ranolazyny i trimetazydyny było możliwe dla następujących punktów końcowych:

- liczba ataków bólu dławicowego,
- zużycie nitrogliceryny,
- całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”,
- czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”,
- czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”,
- jakość życia.

Wyniki porównań pośrednich przedstawiono poniżej.

9.3.3.1 Liczba ataków bólu dławicowego

9.3.3.1.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. średniej tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego, przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy badań CARISA, ERICA i TERISA dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003 i TRIMPOL II dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 99).

Tab. 99. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.2 Zużycie nitrogliceryny

9.3.3.2.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. średniego tygodniowego zużycia nitrogliceryny, przeprowadzono w oparciu o wyniki metaanalizy badań CARISA, ERICA i TERISA dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Manchanda 1997, Manchanda 2003 i TRIMPOL II dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 100).

Tab. 100. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: zużycie nitrogliceryny. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.3 Całkowity czas na bieżni

9.3.3.3.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Levy 1995, Sellier 2003, TRIMPOL II i VASCO dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 101).

Tab. 101. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.3.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. całkowitego czasu na bieżni osiąganego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 dla ranolazyny oraz wyniki badania TRIMPOL II dla trimetazydyny. Wyników z badania Levy 1995 nie uwzględniono – por. rozdz. 9.2.3.3.2.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 102).

Tab. 102. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.4 Czas do wystąpienia bólu dławicowego

9.3.3.4.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Manchanda 1997 i TRIMPOL II dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego. Zauważalna jest przy tym tendencja do uzyskiwania dłuższego czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie testu wysiłkowego w grupie trimetazydyny w porównaniu z ranolazyną, przy czym wynik jest nieistotny statystycznie. (Tab. 103).

Tab. 103. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.4.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIMI36 dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Manchanda 1997 i TRIMPOL II dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 104).

Tab. 104. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.5 Czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG

9.3.3.5.1 Różnica pomiędzy średnimi zmianami

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania CARISA dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Levy 1995, Manchanda 1997, Manchanda 2003, Sellier 2003, TRIMPOL II i VASCO dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego. Zauważalna jest przy tym tendencja do uzyskiwania dłuższego czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w trakcie testu wysiłkowego w grupie trimetazydyny w porównaniu z ranolazyną, przy czym wynik jest nieistotny statystycznie. (Tab. 105).

Tab. 105. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.5.2 Różnica pomiędzy wartościami końcowymi

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego, tj. czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianego w czasie testu wysiłkowego (pomiar „trough”), przeprowadzono w oparciu o wyniki badania MERLIN-TIIMI36 dla ranolazyny oraz wyniki metaanalizy badań Levy 1995, Manchanda 1997 i TRIMPOL II dla trimetazydyny.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 106).

Tab. 106. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

9.3.3.6 Jakość życia

Porównanie pośrednie dla ocenianego punktu końcowego przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Villano 2013 dla ranolazyny (kwestionariusz EuroQoL VAS) oraz wyniki z badania Vitale 2004 dla trimetazydyny (skala VAS). Porównanie przeprowadzono pomimo znacznych różnic w horyzoncie badania z uwagi na to, że są to jedyne wyniki dla jakości życia, dla których przeprowadzenie porównania jest możliwe.

Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą VAS w przypadku stosowania ranolazyny w porównaniu do trimetazydyny (Tab. 107):

- WMD=12,80, 95% CI=(1,14; 24,46).

Tab. 107. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: jakość życia. Wyniki porównania pośredniego.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE						PORÓWNANIE POŚREDNIE
ranolazyna vs placebo			trimetazydyna vs placebo			ranolazyna vs trimetazydyna
dawka	horyzont	WMD (95% CI)	dawka	horyzont	WMD (95% CI)	WMD (95% CI)

10 Analiza bezpieczeństwa

Aby wzmocnić wnioskowanie w zakresie bezpieczeństwa ranolazyny analizę prowadzono w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem wg ChPL, tj. w populacji szerszej niż we wniosku dot. refundacji (por. rozdz. 1).

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania zidentyfikowane w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny (por. rozdz. 6.2), w których oceniano bezpieczeństwo. Tym samym analizę bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo przeprowadzono w oparciu o wyniki sześciu badań: CARISA, ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 oraz TERISA. Ocena bezpieczeństwa stosowania ranolazyny w porównaniu do stosowania placebo przedstawiona została w oparciu o występowanie: ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, wycofań z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, bólu głowy, zawrotów głowy, nudności, omdleń, zaparc oraz innych zdarzeń niepożądanych.

10.1.1 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano wyłącznie w badaniu TERISA. Wyniki uzyskane w horyzoncie 8 tyg. wskazują na tendencję do rzadszego występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej lub rewaskularyzacji wieńcowej oraz udaru mózgu/przemijającego ataku niedokrwiennego w grupie pacjentów przyjmujących ranolazynę (w docelowej dawce 1000 mg b.i.d.) w porównaniu do grupy placebo, bez osiągnięcia statystycznej istotności (por. Tab. 108).

Tab. 108. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – ciężkie zdarzenia niepożądane.

Badanie	Dawka ranolazyny	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w P-P)	P	
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem									
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	16/470 (3,4%)	20/474 (4,2%)	0,80 (0,41; 1,56)	0,5140	-0,82 (-3,26; 1,63)	0,5129	122,68 NNT (61,47 NNH; 30,70 NNT)
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem									
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	1/470 (0,2%)	3/474 (0,6%)	0,33 (0,03; 3,23)	0,3440	-0,42 (-1,25; 0,41)	0,3191	238,01 NNT (246,04 NNH; 80,21 NNT)
Niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wieńcowa									
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	6/470 (1,3%)	7/474 (1,5%)	0,86 (0,29; 2,59)	0,7920	-0,20 (-1,69; 1,29)	0,7918	499,51 NNT (77,75 NNH; 59,29 NNT)
Udar mózgu / przemijający atak niedokrwienny									
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	1/470 (0,2%)	4/474 (0,8%)	0,25 (0,03; 2,25)	0,2165	-0,63 (-1,55; 0,29)	0,1801	158,45 NNT (342,75 NNH; 64,35 NNT)

10.1.2 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem oceniano w czterech badaniach: CARISA, ERICA, MARISA i TERISA. Wyniki uzyskane w ramach skrzyżowanego badania MARISA wskazują, że stosowanie ranolazyny w dawce 1500 mg b.i.d. (horyzont 1 tydz.) wiąże się z częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych ogółem w porównaniu do placebo (por. Tab. 109). Powyższa dawka jest dwukrotnie wyższa niż maksymalna zalecana dawka dobową dla ranolazyny (wg ChPL), w związku z czym prawdopodobieństwo jej stosowania w praktyce klinicznej jest niewielkie. Pozostałe wyniki wskazują na tendencję do częstszego występowania ocenianego punktu końcowego w grupie ranolazyny niż w grupie placebo, bez osiągnięcia istotności statystycznej.

Tab. 109. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane ogółem.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	IR		RD		NNT (95% CI)			
					OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.p.)	p				
CARISA	750 mg b.i.d.	12 tyg.	87/279 (31,2%)	71/269 (26,4%)	1,26 (0,87; 1,83)	0,2164	4,79 (-2,78; 12,36)	0,2150	20,88 NNT (35,97 NNH; 8,09 NNT)			
	1000 mg b.i.d.		90/275 (32,7%)		1,36 (0,94; 1,96)		0,1062			6,33 (-1,32; 13,98)	0,1046	15,79 NNT (76,03 NNH; 7,15 NNT)
ERICA *	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	112/281 (39,9%)	100/284 (35,2%)	1,22 (0,87; 1,72)	0,2543	4,65 (-3,33; 12,62)	0,2536	21,52 NNT (30,03 NNH; 7,92 NNT)			
MARISA *	500 mg b.i.d.	1 tydz.	31/191 (16,2%)	30/191 (15,7%)	1,04 (0,60; 1,80)	0,8889	0,52 (-6,82; 7,87)	0,8889	191,00 NNT (14,66 NNH; 12,71 NNT)			
	1000 mg b.i.d.		41/191 (21,5%)		1,47 (0,87; 2,47)		0,1493			5,76 (-2,02; 13,54)	0,1468	17,36 NNT (49,47 NNH; 7,39 NNT)
	1500 mg b.i.d.		65/191 (34,0%)		2,77 (1,69; 4,53)		<0,0001			18,32 (9,85; 26,80)	<0,0001	5,46 NNT (3,73; 10,15) NNT
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	126/470 (26,8%)	105/474 (22,2%)	1,29 (0,96; 1,73)	0,0965	4,66 (-0,82; 10,14)	0,0957	21,47 NNT (121,67 NNH; 9,87 NNT)			

* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania MARISA. Wynika to z faktu, iż jest to badanie skrzyżowane, w którym nie raportowano częstości zdarzeń, które wystąpiły do momentu skrzyżowania, zaś istnieje trudność przypisania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po momencie skrzyżowania, do interwencji lub placebo. Tym samym uwzględnienie tego badania w metaanalizie wiązałoby się z wprowadzeniem dodatkowego błędu. Jednocześnie populacja tego badania jest mniejsza niż pozostałych, tym sa-

mym jego waga będzie mniejsza niż pozostałych badań i nie uwzględnienie go nie wydaje się istotnym ograniczeniem.

Wyniki z badania CARISA w grupie interwencji zsumowano. W efekcie otrzymano 177 zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie 554 pacjentów przyjmujących ranolazynę (dawka 750-100 mg b.i.d.) oraz 71 zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie 269 pacjentów stosujących placebo.

Wynik metaanalizy badań wskazuje na istotnie statystycznie wyższy odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem w populacji pacjentów stosujących ranolazynę (dawka 500-1500 mg b.i.d.) w porównaniu do pacjentów stosujących placebo (por. Ryc. 24 i Ryc. 25).

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi: [REDACTED]. Oznacza to, że szansa wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie ranolazyny jest 1,27 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść placebo.

Obliczona różnica ryzyka dla omawianego punktu końcowego wynosi: [REDACTED]. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie ranolazyny jest o 5 p.p. większe niż w grupie kontrolnej, różnica ta jest znamienna statystycznie.

Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.3 Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane

Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane oceniano w trzech badaniach: ERICA, MERLIN-TIMI36 i TERISA. Wyniki uzyskane w badaniu MERLIN-TIMI36 wskazują, że szansa wycofania z badania ze względu na zdarzenia niepożądane w grupie ranolazyny (1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni) jest wyższa niż w grupie placebo. Wynik jest istotny statystycznie (por. Tab. 110).

Tab. 110. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane.

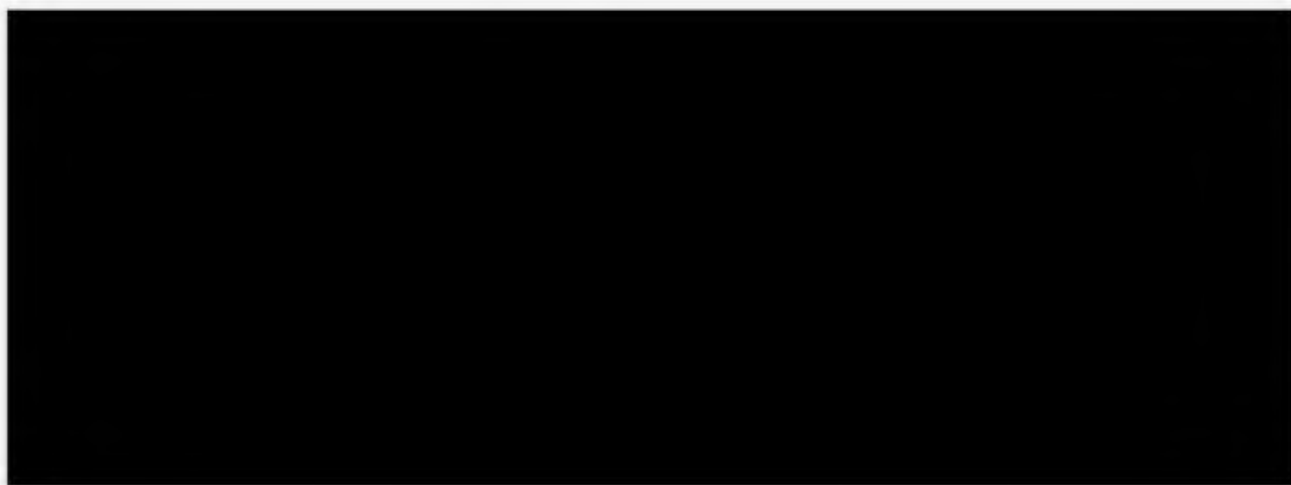
Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pł.)	p	
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	3/281 (1,1%)	4/284 (1,4%)	0,76 (0,17; 3,41)	0,7151	-0,34 (-2,16; 1,48)	0,7140	293,40 NNH (46,22 NNH; 67,48 NNT)
MERLIN- TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	286/3268 (8,8%)	154/3273 (4,7%)	1,94 (1,59; 2,38)	<0,0001	4,05 (2,84; 5,26)	<0,0001	24,71 NNT (19,02; 35,26) NNT
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	9/470 (1,9%)	11/474 (2,3%)	0,82 (0,34; 2,00)	0,6656	-0,41 (-2,24; 1,43)	0,6649	246,44 NNH (44,60 NNH; 69,90 NNT)

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań wskazują na tendencję do częstszego występowania wycofania z badania ze względu na zdarzenia niepożądane w grupie ranolazyny niż placebo, przy czym wynik ten nie jest istotny statystycznie (por. Ryc. 26 i Ryc. 27).

Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.4 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy oceniana była w trzech badaniach: ERICA, MARISA i TERISA. Uzyskane wyniki nie pozwalają na wnioskowanie o różnicy pomiędzy porównywanymi terapiami (por. Tab. 111).

Tab. 111. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – ból głowy.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	8/281 (2,8%)	7/284 (2,5%)	1,16 (0,41; 3,24)	0,7777	0,38 (-2,27; 3,03)	0,7776	261,65 NNT (44,06 NNH; 32,96 NNT)
MARISA *	500 mg b.i.d	1 tydz.	2/191 (1,0%)	4/191 (2,1%)	0,49 (0,09; 2,73)	0,4197	-1,05 (-3,54; 1,44)	0,4101	95,50 NNH (28,26 NNH; 69,23 NNT)
	1000 mg b.i.d		2/191 (1,0%)		0,49 (0,09; 2,73)	0,4197	-1,05 (-3,54; 1,44)	0,4101	95,50 NNH (28,26 NNH; 69,23 NNT)
	1500 mg b.i.d		5/191 (2,6%)		1,26 (0,33; 4,75)	0,7364	0,52 (-2,52; 3,57)	0,7358	191,00 NNT (39,71 NNH; 28,05 NNT)
TERISA	1000 mg b.i.d	8 tyg.	7/470 (1,5%)	9/474 (1,9%)	0,78 (0,29; 2,12)	0,6269	-0,41 (-2,06; 1,24)	0,6259	244,28 NNH (48,66 NNH; 80,87 NNT)

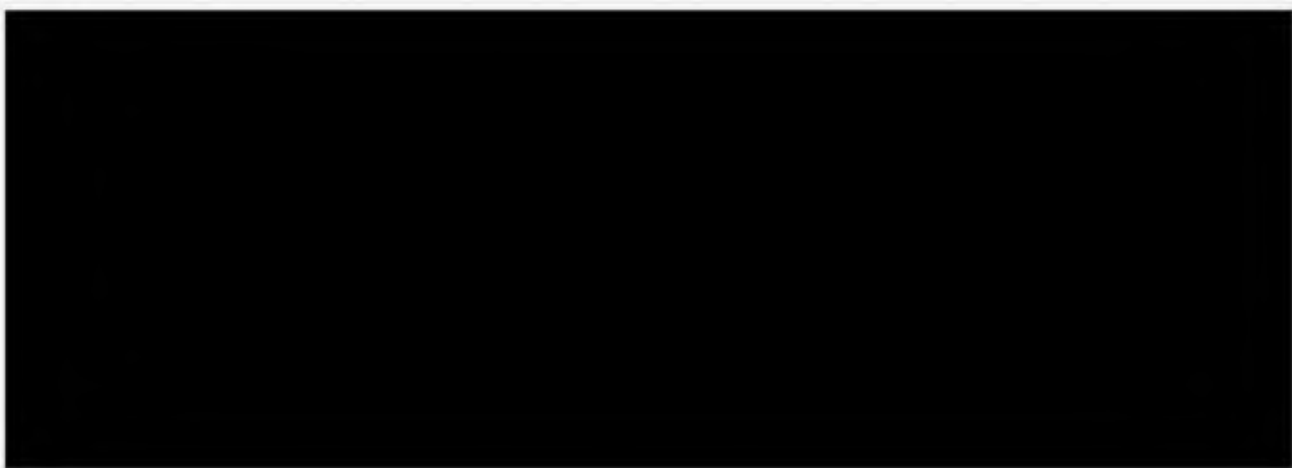
* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania MARISA (por. rozdz. 10.1.2). Metaanaliza pozostałych dwóch badań wskazuje na brak różnic w zakresie częstości występowania ocenianego zdarzenia niepożądanego pomiędzy porównywanymi interwencjami. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w zakresie obu ocenianych miar: ilorazu szans (por. Ryc. 28) i różnicy ryzyka (por. Ryc. 29).

Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.5 Zawroty głowy

Częstość występowania zawrotów głowy oceniano w czterech badaniach: ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36 i TERISA. Uzyskane wyniki wskazują, że oceniane zdarzenie niepożądane istotnie statystycznie częściej występowało w grupie ranolazyny w badaniu MARISA (dawka: 1000 i 1500 mg b.i.d., horyzont: 1 tydz.), MERLIN-TIMI36 (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni) oraz TERISA (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 8 tyg.) w porównaniu do grupy placebo (por. Tab. 112).

Tab. 112. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu do placebo – zawroty głowy.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR 95% CI	P	RD, 95% CI (w p.F.)	P	
ERICA	1000 mg bid	6 tyg.	11/281 (3,9%)	7/284 (2,5%)	1,61 (0,62; 4,22)	0,3307	1,45 (-1,45; 4,35)	0,3267	68,97 NNT (69,09 NNH; 23,00 NNT)
MARISA *	500 mg b.i.d	1 tydz.	2/191 (1,0%)	2/191 (1,0%)	1,00 (0,14; 7,17)	1,0000	0,00 (-2,04; 2,04)	1,0000	N.A. NNH (48,98 NNH; 48,98 NNT)
	1000 mg b.i.d		10/191 (5,2%)		5,22 (1,13; 24,16)	0,0345	4,19 (0,72; 7,66)	0,0181	23,88 NNT (13,05; 139,80) NNT
	1500 mg b.i.d		23/191 (12,0%)		12,94 (3,01; 55,70)	0,0006	10,99 (6,16; 15,83)	<0,0001	9,10 NNT (6,32; 16,24) NNT

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna	placebo	OR		RD		NNT
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	425/3268 (13,0%)	229/3273 (7,0%)	1,99 (1,68; 2,35)	<0,0001	6,01 (4,56; 7,46)	<0,0001	16,64 NNT (13,41; 21,92) NNT
TERISA	1000 mg b.i.d	8 tyg.	17/470 (3,6%)	6/474 (1,3%)	2,93 (1,14; 7,49)	0,0251	2,35 (0,39; 4,32)	0,0190	42,53 NNT (23,17; 259,13) NNT

* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania MARISA (por. rozdz. 10.1.2). Metaanaliza pozostałych wyników wskazuje, że stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ocenianego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do tej szansy w grupie placebo.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi: [redacted]. Oznacza to, że szansa wystąpienia zawrotów głowy w grupie ranolazyny jest 2,00 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść placebo (por. Ryc. 30).

Wyniki metaanalizy dla miary bezwzględnej, [redacted] wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia zawrotów głowy w grupie ranolazyny jest o 3 p.p. większe niż w grupie kontrolnej, różnica ta jest znamienna statystycznie (por. Ryc. 31).

Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 3 1. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.6 Nudności

Częstość występowania nudności oceniano w czterech badaniach: ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36 oraz TERISA. Uzyskane wyniki wskazują, że oceniane zdarzenie niepożądane istotnie statystycznie częściej występowało w grupie ranolazyny w badaniu MARISA (dawka 1500 mg b.i.d., horyzont: 1 tydz.), MERLIN-TIMI36 (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni) oraz TERISA (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 8 tyg.) w porównaniu do grupy placebo (por. Tab. 113).

Tab. 113. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – nudności.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
ERICA	1000 mg bid	6 tyg.	8/281 (2,8%)	2/284 (0,7%)	4,13 (0,87; 19,63)	0,0744	2,14 (-0,03; 4,32)	0,0534	46,67 NNT (3177,87 NNH; 23,16 NNT)
MARISA *	500 mg bid	1 tydz.	2/191 (1,0%)	0/191 (0,0%)	5,05 (0,24; 105,95)	0,2968	1,05 (-0,71; 2,81)	0,2431	95,50 NNT (140,64 NNH; 35,65 NNT)
	1000 mg bid		5,05 (0,24; 105,95)		1,05 (-0,71; 2,81)		95,50 NNT (140,64 NNH; 35,65 NNT)		
	1500 mg bid		36,01 (2,14; 604,71)		8,38 (4,35; 12,41)		11,94 NNT (8,06; 23,00) NNT		

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna	placebo	OR		RD		NNT (95%
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg bid	mediana: 348 dni	294/3268 (9,0%)	196/3273 (6,0%)	1,55 (1,29; 1,87)	<0,0001	3,01 (1,73; 4,28)	<0,0001	33,25 NNT (23,35; 57,67) NNT
TERISA	1000 mg bid	8 tyg.	17/470 (3,6%)	2/474 (0,4%)	8,86 (2,03; 38,55)	0,0037	3,20 (1,41; 4,98)	0,0005	31,30 NNT (20,08; 70,97) NNT

* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania MARISA (por. rozdz. 10.1.2). Metaanaliza pozostałych badań wskazuje na tendencję do rzadszego występowania nudności w grupie placebo w porównaniu do grupy ranolazyny w zakresie miary względnej (iloraz szans), bez uzyskania istotności statystycznej (por. Ryc. 32).

Wyniki metaanalizy wskazują, że różnica ryzyka pomiędzy porównywanymi terapiami wynosi: [REDAKOWANE]. Oznacza to, że ryzyko wystąpienia nudności w grupie ranolazyny jest o 3 p.p. większe niż w grupie komparatora. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść placebo. (por. Ryc. 33).

Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: nudności. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: nudności. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.7 Omdlenia

Częstość występowania omdleń oceniana była w dwóch badaniach: CARISA i MERLIN-TIMI36. Uzyskane wyniki wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie ocenianego zdarzenia niepożądanego w grupie ranolazyny niż w grupie placebo: w badaniu MERLIN-TIMI36 (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni) dla obu ocenianych miar, zaś w badaniu CARISA jedynie w zakresie miary bezwzględnej (dawka ranolazyny 1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg.) – por. Tab. 114.

Tab. 114. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – omdlenia.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
CARISA *	750 mg b.i.d.	12 tyg.	0/279 (0,0%)	0/269 (0,0%)	.	.	0,00 (-0,71; 0,71)	1,0000	N.A. NNH (140,36 NNH; 140,36 NNT)
	1000 mg b.i.d.		5/275 (1,8%)		10,96 (0,60; 199,18)	0,1056	1,82 (0,09; 3,54)	0,0390	55,00 NNT (28,21; 1092,81) NNT
MERLIN- TIMI36	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	109/3268 (3,3%)	75/3273 (2,3%)	1,47 (1,09; 1,98)	0,0111	1,04 (0,24; 1,85)	0,0107	95,79 NNT (54,20; 411,90) NNT

* w publikacji podano wyłącznie informację o 5 przypadkach omdleń w grupie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d., autorzy niniejszego opracowania przyjęli, że częstość w pozostałych grupach wynosiła zatem 0.

Wyniki z badania CARISA w grupie interwencji zsumowano. W efekcie otrzymano 5 omdleń w grupie 554 pacjentów przyjmujących ranolazynę (dawka 750-100 mg b.i.d.) oraz 0 omdleń w grupie 269 pacjentów stosujących placebo.

Metaanaliza badań wskazuje, że omdlenia istotnie statystycznie częściej występowały w grupie ranolazyny niż w grupie placebo.

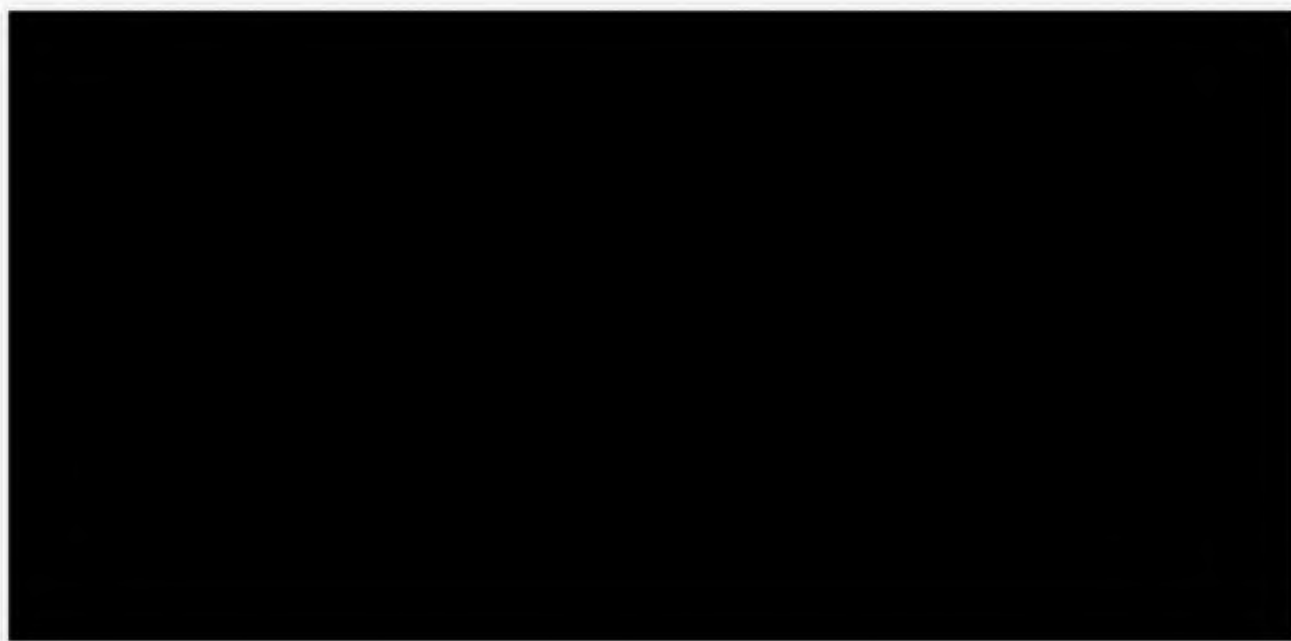
Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi: [REDACTED] [REDACTED]. Oznacza to, że szansa wystąpienia omdleń w grupie ranolazyny jest 1,51 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść placebo (por. Ryc. 30).

Obliczona różnica ryzyka dla omawianego punktu końcowego wynosi: [REDACTED] [REDACTED] wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia omdleń w grupie ranolazyny jest o 1 p.p. większe niż w grupie kontrolnej, różnica ta jest znamienna statystycznie (por. Ryc. 31).

Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: omdlenia. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: omdlenia. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.8 Zaparcia

Częstość występowania zaparć oceniano w czterech badaniach: ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36 oraz TERISA. Uzyskane wyniki wskazują, że zdarzenie to występowało istotnie statystycznie częściej w grupie ranolazyny w badaniu ERICA (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 6 tyg.), MARISA (dawka 1500 mg b.i.d., horyzont: 1 tydz.) oraz MERLIN-TIMI36 (dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: mediana 348 dni) w porównaniu do grupy komparatora (por. Tab. 115).

Tab. 115. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – zaparcia.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
ERICA	1000 mg b.i.d.	6 tyg.	25/281 (8,9%)	5/284 (1,8%)	5,45 (2,06; 14,45)	0,0007	7,14 (3,47; 10,80)	0,0001	14,01 NNT (9,26; 28,79) NNT
MARISA *	500 mg b.i.d.	1 tydz.	0/191 (0,0%)	0/191 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,02; 1,02)	1,0000	N.A. NNH (98,09 NNH; 98,09 NNT)
	1000 mg b.i.d.		3/191 (1,6%)		7,11 (0,36; 138,62)	0,1955	1,57 (-0,45; 3,60)	0,1284	63,67 NNT (220,12 NNH; 27,81 NNT)
	1500 mg b.i.d.		8/191 (4,2%)		17,74 (1,02; 309,60)	0,0487	4,19 (1,19; 7,19)	0,0062	23,88 NNT (13,92; 83,97) NNT

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna	placebo	OR		RD		NNT (95%
MERLIN-TIMI 36 *	1000 mg b.i.d.	mediana: 348 dni	294/3268 (9,0%)	98/3273 (3,0%)	3,20 (2,53; 4,05)	<0,0001	6,00 (4,86; 7,14)	<0,0001	16,66 NNT (14,00; 20,57) NNT
TERISA	1000 mg b.i.d.	8 tyg.	8/470 (1,7%)	2/474 (0,4%)	4,09 (0,86; 19,35)	0,0760	1,28 (-0,03; 2,59)	0,0549	78,11 NNT (3737,54 NNH; 38,65 NNT)

* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została w tórníe w oparciu o podany w publikacji odsetek.

Do metaanalizy nie włączono wyników z badania MARISA (por. rozdz. 10.1.2). Wyniki metaanalizy pozostałych badań wskazują, że stosowanie ranolazyny wiąże się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia ocenianego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do tej szansy w grupie placebo.

Obliczony iloraz szans dla omawianego punktu końcowego wynosi: [REDACTED]. Oznacza to, że szansa wystąpienia zapań w grupie ranolazyny jest 3,33 razy większa od tej szansy w grupie placebo. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść placebo (por. Ryc. 36).

Jednocześnie wyniki metaanalizy dla miary bezwzględnej, [REDACTED] wskazują, że prawdopodobieństwo wystąpienia zapań w grupie ranolazyny jest o 5 p.p. większe niż w grupie kontrolnej, różnica ta jest znamienna statystycznie (por. Ryc. 37).

Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zaparcia. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zaparcia. Miara wyników: różnica ryzyka.



10.1.9 Inne zdarzenia niepożądane

Inne zdarzenia niepożądane oceniano w pięciu badaniach: ERICA, MARISA, MERLIN-TIMI36, Pepine 1999 i TERISA. Wyniki wskazują, że (por. Tab. 116):

- stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w horyzoncie 348 dni (mediana) wiąże się z istotnie statystycznie **rzadszym występowaniem częstoskurczu komorowego składającego się z ≥ 8 uderzeń**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w horyzoncie 348 dni (mediana) wiąże się z istotnie statystycznie **rzadszym występowaniem częstoskurczu nadkomorowego**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w horyzoncie 348 dni (mediana) wiąże się z istotnie statystycznie **rzadszym występowaniem klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG metodą Holtera**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w horyzoncie 348 dni (mediana) wiąże się z istotnie statystycznie **rzadszym występowaniem migotania przedsionków**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 400 mg b.i.d. w horyzoncie 1 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie **częstszym występowaniem drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 1500 mg b.i.d. w horyzoncie 1 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie **częstszym występowaniem astenii**,
- stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. w horyzoncie 348 dni (mediana) wiąże się z istotnie statystycznie **częstszym wycofaniem z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów**.

Tab. 116. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu do placebo – inne zdarzenia niepożądane.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna n/N (%)	placebo n/N (%)	OR		RD		NNT (95% CI)
					OR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w NP)	P	
Astenia									
MARISA *	500 mg b.i.d	1 tydz.	0/191 (0,0%)	4/191 (2,1%)	0,11 (0,01; 2,03)	0,1377	-2,09 (-4,35; 0,16)	0,0691	47,75 NNH (22,98 NNH; 610,10 NNT)
	1000 mg b.i.d		3/191 (1,6%)		0,75 (0,16; 3,38)	0,7038	-0,52 (-3,21; 2,17)	0,7028	191,00 NNH (31,12 NNH; 46,17 NNT)
	1500 mg b.i.d		12/191 (6,3%)		3,13 (0,99; 9,90)	0,0515	4,19 (0,19; 8,18)	0,0399	23,88 NNT (12,22; 519,03) NNT
Blok AV pierwszego stopnia									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	0/281 (0,0%)	3/284 (1,1%)	0,14 (0,01; 2,78)	0,1988	-1,06 (-2,43; 0,31)	0,1306	94,67 NNH (41,22 NNH; 319,10 NNT)
Bradykardia zatokowa									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	2/281 (0,7%)	3/284 (1,1%)	0,67 (0,11; 4,05)	0,6639	-0,34 (-1,89; 1,20)	0,6615	290,20 NNH (52,99 NNH; 83,47 NNT)
Dławica piersiowa									
MARISA *	500 mg b.i.d	1 tydz.	10/191 (5,2%)	10/191 (5,2%)	1,00 (0,41; 2,46)	1,0000	0,00 (-4,47; 4,47)	1,0000	N.A. NNH (22,38 NNH; 22,38 NNT)
	1000 mg b.i.d		3/191 (1,6%)		0,29 (0,08; 1,07)	0,0624	-3,66 (-7,28; -0,05)	0,0471	27,29 NNH (13,73; 2122,86) NNH
	1500 mg b.i.d		6/191 (3,1%)		0,59 (0,21; 1,65)	0,3120	-2,09 (-6,11; 1,92)	0,3063	47,75 NNH (16,38 NNH; 52,14 NNT)
Dodatkowe skurcze komorowe									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	3/281 (1,1%)	3/284 (1,1%)	1,01 (0,20; 5,05)	0,9896	0,01 (-1,68; 1,70)	0,9896	8867,11 NNT (59,55 NNH; 58,76 NNT)
Drobne dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego									
Pepine 1999 **	400 mg b.i.d	1 tydz.	33/312 (10,6%)	10/312 (3,2%)	3,57 (1,73; 7,38)	0,0006	7,37 (3,44; 11,30)	0,0002	13,57 NNT (8,85; 29,08) NNT
Hipoglikemia									

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna	placebo	OR		RD	NNT (95% CI)	
TERISA	1000 mg b.i.d	8 tyg.	3/470 (0,6%)	0/474 (0,0%)	7,10 (0,37; 137,93)	0,1951	0,64 (-0,19; 1,47)	0,1311	156,67 NNT (525,39 NNH; 68,17 NNT)
Kardiologiczne zdarzenia niepożądane									
ERICA *	1000 mg b.i.d	6 tyg.	16/281 (5,7%)	22/284 (7,7%)	0,72 (0,37; 1,40)	0,3319	-2,05 (-6,18; 2,07)	0,3293	48,72 NNH (16,19 NNH; 48,27 NNT)
Klinicznie istotne zaburzenia rytmu serca oceniane w EKG metodą Holtera									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	2409/3268 (73,7%)	2720/3273 (83,1%)	0,57 (0,51; 0,64)	<0,0001	-9,39 (-11,37; -7,41)	<0,0001	10,65 NNH (8,79; 13,50) NNH
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	2330/3268 (71,3%)	2650/3273 (81,0%)	0,58 (0,52; 0,66)	<0,0001	-9,67 (-11,72; -7,62)	<0,0001	10,34 NNH (8,53; 13,13) NNH
W tym:									
Częstoskurcz komorowy składający się z ≥8 uderzeń									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	173/3268 (5,3%)	272/3273 (8,3%)	0,62 (0,51; 0,75)	<0,0001	-3,02 (-4,23; -1,80)	<0,0001	33,15 NNH (23,61; 55,60) NNH
Częstoskurcz nadkomorowy									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	1461/3268 (44,7%)	1800/3273 (55,0%)	0,66 (0,60; 0,73)	<0,0001	-10,29 (-12,70; -7,88)	<0,0001	9,72 NNH (7,87; 12,69) NNH
Nowopowstałe migotanie przedsionków									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	56/3268 (1,7%)	79/3273 (2,4%)	0,70 (0,50; 1,00)	0,0475	-0,70 (-1,39; -0,01)	0,0464	142,84 NNH (72,00; 8848,84) NNH
Pauzy trwające ≥3s									
MERLIN-TIMI36 *	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	101/3268 (3,1%)	141/3273 (4,3%)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0094	-1,22 (-2,13; -0,30)	0,0091	82,14 NNH (46,91; 329,92) NNH
Niestabilna dławica piersiowa									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	0/281 (0,0%)	0/284 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,69; 0,69)	1,0000	N.A. NNH (144,76 NNH; 144,76 NNT)
Niewydolność serca									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	1/281 (0,4%)	2/284 (0,7%)	0,50 (0,05; 5,59)	0,5763	-0,35 (-1,54; 0,85)	0,5681	287,06 NNH (64,75 NNH; 117,96 NNT)
Objawowe udokumentowane zaburzenia rytmu serca									

Ranolazyna (Ranexa®) w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej. Analiza skuteczności klinicznej.

Badanie	Dawka	Horyzont	ranolazyna	placebo	OR		RD	NNT (95% CI)	
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	99/3268 (3,0%)	102/3273 (3,1%)	0,97 (0,73; 1,29)	0,8384	-0,09 (-0,92; 0,75)	0,8384	1149,01 NNH (108,28 NNH; 133,43 NNT)
Obrzęki obwodowe									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	16/281 (5,7%)	8/284 (2,8%)	2,08 (0,88; 4,95)	0,0965	2,88 (-0,45; 6,20)	0,0897	34,76 NNT (224,11 NNH; 16,13 NNT)
Pocenie się									
MARISA *	500 mg b.i.d	1 tydz.	0/191 (0,0%)	0/191 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,02; 1,02)	1,0000	N.A. NNH (98,09 NNH; 98,09 NNT)
	1000 mg b.i.d		0/191 (0,0%)		-	-	0,00 (-1,02; 1,02)	1,0000	N.A. NNH (98,09 NNH; 98,09 NNT)
	1500 mg b.i.d		5/191 (2,6%)		11,29 (0,62; 205,71)	0,1016	2,62 (0,15; 5,08)	0,0376	38,20 NNT (19,67; 663,99) NNT
Tachykardia									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	3/281 (1,1%)	1/284 (0,4%)	3,05 (0,32; 29,54)	0,3349	0,72 (-0,67; 2,10)	0,3113	139,76 NNT (149,34 NNH; 47,60 NNT)
Tachykardia zatokowa									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	0/281 (0,0%)	4/284 (1,4%)	0,11 (0,01; 2,07)	0,1405	-1,41 (-2,94; 0,12)	0,0709	71,00 NNH (34,05 NNH; 834,12 NNT)
Torsade de pointes (wielokształtny częstoskurcz komorowy)									
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	1/3268 (0,0%)	1/3273 (0,0%)	1,00 (0,06; 16,02)	0,9991	0,00 (-0,08; 0,08)	0,9991	2139232,80 NNT (1180,72 NNH; 1179,42 NNT)
Udar mózgu									
ERICA	1000 mg b.i.d	6 tyg.	0/281 (0,0%)	0/284 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,69; 0,69)	1,0000	N.A. NNH (144,76 NNH; 144,76 NNT)
Wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów									
MERLIN-TIMI36	1000 mg b.i.d	mediana: 348 dni	915/3268 (28,0%)	736/3273 (22,5%)	1,34 (1,20; 1,50)	<0,0001	5,51 (3,41; 7,61)	<0,0001	18,14 NNT (13,14; 29,32) NNT
* liczba pacjentów, u których wystąpiło dane zdarzenie wyznaczona została wtórnie w oparciu o podany w publikacji odsetek;									
** w publikacji podano zakres od 6,6% do 10,7% dla wszystkich dawek ranolazyny, konserwatywnie przyjęto wartość najwyższą;									

11 Dyskusja danych i wyników

11.1 Dostępne dane

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny w leczeniu pacjentów ze stabilną dławicą piersiową. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz *The Cochrane Library*, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań a także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych dla ranolazyny zidentyfikowano pięć systematycznych przeglądów literatury dotyczących analizowanej interwencji w stabilnej dławicy piersiowej. W jednej spośród włączonych prac przeprowadzono metaanalizę wyników dla porównania m.in. ranolazyny z placebo oraz trimetazydyny z ranolazyną. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (ranolazyna) spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny zidentyfikowano dziewięć RCT, w tym jedno RCT porównujące ranolazynę bezpośrednio z iwabradyną i placebo, siedem RCT porównujących ranolazynę z placebo i jedno badanie będące kontynuacją badania CARISA oraz TERISA. Do analizy skuteczności klinicznej, podobnie jak do analizy bezpieczeństwa ranolazyny, włączono sześć RCT. Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały podwójnie ślepią próbą. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,5. Głównymi przyczynami uzyskania mniejszej liczby punktów nie były błędy metodyczne, ale brak w publikacji opisu metody randomizacji, metody zaślepienia oraz osób wycofanych z badania. Niemniej wydaje się, że braki te nie wpływają na wnioski z przeprowadzonej analizy.

[Redacted text block]

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano osiem badań, w których porównywano ranolazynę z placebo. Dostępność badań o dużej liczebności populacji (w większości >150 pacjentów), bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem powoduje, że wnioskowanie w oparciu o ich wyniki obarczone jest mniejszym błędem, niż w przypadku porównań pośrednich. Tym samym siła dowodów dla porównania ranolazyny i placebo jest wysoka.

W największym badaniu włączonym do niniejszego przeglądu (MERLIN-TIMI36) analizowano „twarde” punkty końcowe, tj. zgon (w tym: zgon z dowolnej przyczyny, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych, nagła śmierć sercowa) i punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym (m.in. zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu zawału mięśnia sercowego, nawracające niedokrwienie). W pozostałych badaniach włączonych do analizy skuteczności oceniano głównie następujące punkty końcowe: liczba ataków bólu dławicowego, zużycie nitrogliceryny, całkowity czas na bieżni osiągany w trakcie ETT, czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie ETT, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG oceniany w trakcie ETT oraz jakość życia. Przeprowadzenie metaanalizy wyników było możliwe dla czterech punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, zawał mięśnia sercowego, liczba ataków bólu dławicowego oraz zużycie nitrogliceryny.

W przeglądzie badań pierwotnych dla ranolazyny nie zidentyfikowano badań, w których bezpośrednio porównywano ranolazynę z monoazotanem izosorbidu lub trimetazydyną. W odnalezionym badaniu bezpośrednio porównującym ranolazynę z iwabradyną nie podano informacji o liczbie pacjentów, dla których przedstawiono wyniki. Tym samym nie było możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej i w efekcie wnioskowania o różnicy bądź podobieństwie porównywanych interwencji. W związku z tym konieczne było przeprowadzenie przeglądu badań pierwotnych dla wszystkich aktywnych komparatorów wskazanych w PICO. Jako wspólny komparator wykorzystany do przeprowadzenia porównań pośrednich wybrano placebo.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w porównaniu z placebo odnaleziono jednaście RCT, w tym trzy RCT porównujące iwabradynę z placebo (w tym badanie porównujące iwabradynę z ranolazyną zidentyfikowane uprzednio w przeglądzie dla ranolazyny), jedno RCT porównujące monoazotan izosorbidu z placebo oraz siedem RCT porównujących trimetazydynę z placebo.

Dla każdego komparatora zidentyfikowano co najmniej jedno badanie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności z ranolazyną, przy czym jedynie dla trimetazydyny zidentyfikowano badanie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego dla „twardych” punktów końcowych.

Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały podwójnie ślepią próbą. Średnia ocena badań w skali Jadad wyniosła dla iwabradyny 4,3, dla monoazotanu izosorbidu 2,0 zaś dla trimetazydyny 3,1. Podobnie jak w przypadku badań dla ranolazyny głównymi przyczynami uzyskania mniejszej liczby punktów nie były błędy metodyczne, ale brak w publikacji opisu metody randomizacji, metody zaślepienia oraz osób wycofanych z badania. Również w przypadku badań dla komparatorów nie wydaje się, aby braki te wpływały na wnioski z przeprowadzonej analizy.

11.2 Wyniki

Porównanie ranolazyny z placebo

Analizę skuteczności ranolazyny z placebo oparto na wynikach sześciu RCT włączonych do niniejszego przeglądu.

Analiza wyników dla „twardych” punktów końcowych, tj. zgonów i punktów końcowych związanych z układem sercowo-naczyniowym, wykazała brak możliwości wnioskowania o różnicy pomiędzy ranolazyną a placebo dla wszystkich punktów końcowych z wyłączeniem nawracającego niedokrwienia ogółem oraz nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową. Zgon z dowolnej przyczyny oceniany był w czterech badaniach (łącznie 8 873 pacjentów), a zawał mięśnia sercowego w dwóch badaniach (łącznie 7 125 pacjentów).

Analiza skuteczności wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie:

- rzadszym występowaniem nawracającego niedokrwienia ogółem:
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 1⁸:
 - OR=0,85, 95% CI=(0,74; 0,98), p=0,0238,
 - RD=-1,94, 95% CI=(-3,63; -0,26), p=0,0237.
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 2⁹:
 - OR=0,84, 95% CI=(0,74; 0,96), p=0,0132,
 - RD=-2,19, 95% CI=(-3,91; -0,46), p=0,0131.
- rzadszym występowaniem nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową:
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 1:
 - OR=0,76, 95% CI=(0,61; 0,96), p=0,0206,
 - RD=-1,22, 95% CI=(-2,24; -0,19), p=0,0202.
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), wariant 2:
 - OR=0,70, 95% CI=(0,56; 0,87), p=0,0017,
 - RD=-1,70, 95% CI=(-2,76; -0,64), p=0,0016.

⁸ Wariant 1: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie.

⁹ Wariant 2: wyniki raportowane w badaniu MERLIN-TIMI36 jako odsetek pacjentów oszacowany za pomocą estymatora Kaplana-Meiera.

W przypadku pozostałych punktów końcowych przeprowadzenie metaanalizy wyników nie było możliwe z uwagi na odmienny sposób raportowania wyników w poszczególnych badaniach, bądź ocenianie danego punktu końcowego wyłącznie w jednym badaniu. Niemniej, analiza skuteczności wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z istotnie statystycznie:

- dłuższym średnim czasem na bieżni osiąganym w trakcie ETT:
 - dawka 750-1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg., pomiar „trough”, średnia zmiana w trakcie trwania badania:
 - MD=23,90, 95% CI=(4,14; 43,66), p=0,0180,
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), pomiar „trough”, różnica wartości końcowych w badaniu:
 - MD=32,00, 95% CI=(12,60; 51,40), p=0,0012,
 - dawka 750-1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg., pomiar „peak”, średnia zmiana w trakcie trwania badania:
 - MD=30,16, 95% CI=(10,84; 49,48), p=0,0023.
- dłuższym czasem do wystąpienia bólu dławicowego ocenianym w trakcie ETT:
 - dawka 750-1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg., pomiar „trough”, średnia zmiana w trakcie trwania badania:
 - MD=27,89, 95% CI=(5,97; 49,81), p=0,0129,
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), pomiar „trough”, różnica wartości końcowych w badaniu:
 - MD=31,00, 95% CI=(11,60; 50,40), p=0,0018,
 - dawka 750-1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg., pomiar „peak”, średnia zmiana w trakcie trwania badania:
 - MD=37,95, 95% CI=(15,51; 60,39), p=0,0010.
- dłuższym czasem do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG ocenianym w trakcie ETT¹⁰:
 - dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana), pomiar „trough”, różnica wartości końcowych w badaniu:
 - MD=30,00, 95% CI=(10,60; 49,40), p=0,0025,
 - dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg., pomiar „trough”:
 - MD=122,00, 95% CI=(20,25; 223,75), p=0,0261,
 - dawka 750-1000 mg b.i.d., horyzont: 12 tyg., pomiar „peak”, średnia zmiana w trakcie trwania badania:
 - MD=37,79, 95% CI=(16,34; 59,24), p=0,0006.
- wyższą jakością życia oceniano za pomocą:
 - kwestionariusza SAQ:

¹⁰ Metaanaliza wyników dla pomiaru „trough” nie została przeprowadzona – por. rozdz. 9.1.1.7.

- częstość występowania dolegliwości dławicowych: dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 6 tyg.: MD=4,00, 95% CI=(0,86; 7,14), p=0,0127,
- ograniczenia fizyczne: dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg.: MD=17,00, 95% CI=(4,76; 29,24), p=0,0110,
- stabilność dławicy: dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg.: MD=35,00, 95% CI=(19,41; 50,59), p=0,0001,
- satysfakcja ze sposobu leczenia: dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg.: MD=16,60, 95% CI=(8,18; 25,02), p=0,0006,
- odbiór choroby przez badanego: dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg.: MD=22,20, 95% CI=(8,57; 35,83), p=0,0035,
- wszystkie elementy kwestionariusza, dawka 1000 mg b.i.d., horyzont: 348 dni (mediana): MD=2,10, 95% CI=(1,00; 3,20), p=0,0002,
- kwestionariusz EuroQoL VAS:
 - dawka 375 mg b.i.d., horyzont: 4 tyg.: MD=15,00, 95% CI=(3,35; 26,65), p=0,0176,
- kwestionariusza SF-36:
 - wymiar fizyczny, dawka 500-1000 mg b.i.d., horyzont: 8 tyg.: MD=1,00, 95% CI=(0,15; 1,85), p=0,0211.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z **częstszym występowaniem** zdarzeń niepożądanych ogółem, zawrotów głowy, nudności, omdleń, zaparć, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, astenii oraz częstszym wycofaniem z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów. Należy przy tym mieć na uwadze, że we wnioskowanej populacji wycofanie z badania oznacza powrót do najlepszej terapii wspomagającej, a więc nie jest związane z utratą potencjalnych korzyści wynikających ze stosowania innego leku dodatkowego. Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z **rzadszym występowaniem** częstoskurczu komorowego składającego się z ≥ 8 uderzeń, częstoskurczu nadkomorowego, klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG rejestrowanym metodą Holtera oraz rzadszym występowaniem migotania przedsionków.

Porównanie ranolazyny z iwabradyną

Wyniki uzyskane z jedyne zidentyfikowanego badania bezpośrednio porównującego ranolazynę i placebo wskazują na istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ, dla dwóch elementów: stabilność dławicy oraz odbiór choroby przez badanego, w populacji pacjentów stosujących ranolazynę w dawce 375 mg b.i.d. w porównaniu do iwabradyny w dawce 5 mg b.i.d.:

- stabilność dławicy: MD=33,70, 95% CI=(15,14; 52,26), p=0,0013,
- odbiór choroby przez badanego: MD=16,90, 95% CI=(2,32; 31,48), p=0,0307.

Analiza skuteczności ranolazyny w porównaniu z iwabradyną była możliwa również w oparciu o wyniki porównania pośredniego. W przypadku punktów końcowych takich jak zgony (zgon z dowolnej przyczyny oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), hospitalizacja z powodu niewydolności serca, całkowity czas na bieżni osiągany w trakcie ETT, czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie ETT oraz czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG w trakcie ETT wnioskowanie o różnicy bądź podobieństwie ranolazyny i iwabradyny nie było możliwe.

Porównanie ranolazyny z monoazotanem izosorbidu

Analizę skuteczności ranolazyny w porównaniu z ISMN oparto na wynikach porównania pośredniego dla całkowitego czasu na bieżni ocenianego w trakcie testu wysiłkowego. Jest to jedyny punkt końcowy, dla którego zidentyfikowano badanie dla ISMN, w którym sposób raportowania wyników jest zgodny z podejściem w badaniach dla ranolazyny. Powyższy punkt końcowy oceniano w 4. oraz 12. godzinie po podaniu dawki leku (odpowiednio pomiar „peak” i „trough”). Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o podobieństwie lub różnicy pomiędzy ranolazyną i ISMN w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Porównanie ranolazyny z trimetazydyną

Analizę skuteczności ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną oparto na wynikach porównania pośredniego dla następujących punktów końcowych: liczba ataków bólu dławicowego, zużycie nitrogliceryny, całkowity czas na bieżni osiągany w trakcie ETT, czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie ETT, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG w trakcie ETT oraz jakość życia. Wyniki przeprowadzonego porównania wskazują na istotną statystycznie przewagę ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną wyłącznie w zakresie uzyskiwania wyższej jakości życia ocenianej za pomocą skali VAS:

- WMD=12,80, 95% CI=(1,14; 24,46).

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują na brak możliwości wnioskowania o podobieństwie lub różnicy pomiędzy ranolazyną i trimetazydyną w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Jedynie w przypadku czasu do wystąpienia bólu dławicowego i czasu do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG w trakcie testu wysiłkowego (pomiar „trough”, wyniki raportowane w postaci średniej zmiany w trakcie trwania badania) zauważalna jest tendencja do uzyskiwania dłuższego czasu w grupie trimetazydyny w porównaniu z ranolazyną, przy czym wynik jest nieistotny statystycznie.

Opracowania wtórne

Celem opracowania **Banon 2014** było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ranolazyny z placebo lub standardową terapią przeciwdławicową stosowaną w leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej u chorych z rozpoznaną chorobą wieńcową. Autorzy opracowania nie przeprowadzili metaanalizy wyników i ograniczyli się do

przedstawienia oraz omówienia wyników z poszczególnych badań włączonych w wyniku przeglądu systematycznego. Wyniki przeglądu wykazały, że ranolazyna skutecznie poprawia wyniki testu wysiłkowego i zmniejsza częstość ataków bólu dławicowego i zużycie nitrogliceryny u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową z powodu choroby wieńcowej. Ranolazyna jest skuteczna zarówno w monoterapii jak i po dodaniu do standardowego leczenia przeciwdławicowego. Ponadto, ranolazyna wydaje się mieć korzystny profil bezpieczeństwa, co czyni ją atrakcyjną alternatywą dla pacjentów, którzy mają nietolerancję beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego. Dostępne dane sugerują, że ranolazyna powinna być wskazana u pacjentów, u których objawy dławicy piersiowej utrzymują się pomimo stosowania standardowego farmakologicznego leczenia przeciwdławicowego.

Celem opracowania **Danchin 2011** było porównanie przeciwdławicowej skuteczności trimetazydyny i innych leków, które nie mają wpływu na tętno. Metaanaliza wyników z badań włączonych do ww. przeglądu wykazała, że ranolazyna w porównaniu z placebo (w przypadku monoterapii i terapii skojarzonej, łączny efekt) jest istotnie statystycznie lepsza w zakresie:

- całkowitego czasu ćwiczeń osiąganego w trakcie testu wysiłkowego,
- czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianego w trakcie ETT,
- czasu do wystąpienia bólu dławicowego ocenianego w trakcie ETT,
- tygodniowej liczby ataków bólu dławicowego,

a w przypadku monoterapii jest istotnie statystycznie lepsza w zakresie:

- całkowitego czasu ćwiczeń osiąganego w trakcie testu wysiłkowego,
- czasu do obniżenia odcinka ST o 1 mm ocenianego w trakcie ETT.

Porównanie trimetazydyny z ranolazyną, przeprowadzone jako porównanie pośrednie poprzez wspólny komparator (placebo) wykazało, brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Celem opracowania **Marrs 2010** była ocena ranolazyny jako skutecznego i bezpiecznego leku stosowanego w pierwszej linii w leczeniu chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową. Dowody wykazały, że monoterapia ranolazyną o przedłużonym uwalnianiu jest skuteczna w zakresie zwiększania tolerancji wysiłkowej u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową. Zdolność ranolazyny do poprawy parametrów ETT i zmniejszenia częstości występowania ataków bólu dławicowego została udokumentowana również w przypadku terapii skojarzonej z beta-blokerami, antagonistami kanału wapniowego i azotanami długodziałającymi. Niemniej, użyteczność ranolazyny jako leku stosowanego w pierwszej linii leczenia pozostaje wątpliwa. Jak wskazują autorzy opracowania Marrs 2010, stosowanie ranolazyny w terapii pierwszego rzutu powinno być rozważone w przypadku, gdy objawy dławicy piersiowej występują pomimo tradycyjnej terapii przeciwdławicowej pierwszego rzutu oraz u pacjentów z przeciwwskazaniami do

stosowania tradycyjnego leczenia przeciwdławicowego, którzy stosują leki obniżające ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Według autorów opracowania **Nash 2008**, ranolazyna jest skutecznym lekiem w leczeniu przewlekłej, stabilnej dławicy piersiowej. Do skutków ubocznych jej stosowania należą: zawroty głowy, zaparcia, nudności i możliwość wydłużenia odstępu QTc. Jednocześnie, nie zaobserwowano wzrostu w częstości występowania wielokształtnego częstoskurczu komorowego (TdP). Tym samym ranolazyna wydaje się stanowić bezpieczny lek dodatkowy do obecnie stosowanych leków w agresywnym farmakologicznym leczeniu przeciwdławicowym u chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową. Według autorów opracowania, dzięki zastosowaniu ranolazyny u wielu pacjentów leczonych terapią wielolekową będzie możliwe uniknięcie lub opóźnienie rewaskularyzacji.

Przegląd wyników badań włączonych do opracowania **Siddiqui 2006** wykazał, że u pacjentów z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, ranolazyna w monoterapii powoduje wydłużenie czasu trwania ćwiczeń (pomiar po 12 godz. od podania dawki leku, „trough”) w sposób zależny od dawki, w porównaniu z placebo. Ranolazyna była również skuteczna jako terapia dodana u chorych z przewlekłą, stabilną dławicą piersiową, u których objawy choroby były niekontrolowane pomimo standardowego leczenia przeciwdławicowego. Ponadto, lek ten był dobrze tolerowany w randomizowanych badaniach klinicznych, bez jawnego wpływu na hemodynamikę lub przewodzenie, poza niewielkim wydłużeniem odstępu QTc (ale bez wystąpienia TdP). Autorzy opracowania podkreślają, że wyniki skuteczności i tolerancji ranolazyny były niezależne od wieku i chorób współistniejących.

Podsumowanie wyników

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla ranolazyny (Ranexa®) [3], minimalną dawką jaką należy stosować jest 375 mg b.i.d., zaś maksymalną zalecaną dawką dobową jest 750 mg b.i.d. Jednocześnie w ChPL nie wskazano maksymalnej dopuszczalnej dawki dobowej ranolazyny. Analiza skuteczności wykazała, że wyniki uzyskane dla dawki 750 mg b.i.d. oraz 1000 mg b.i.d. są zbliżone (wyniki badania CARISA, por. rozdz. 9.1.1). Podobnie analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil obu dawek jest zbliżony (por. rozdz. 10). Powyższe wyniki wskazują, że stosowanie ranolazyny w dawce 1000 mg b.i.d. nie będzie wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania działań niepożądanych. Tym samym wydaje się, iż przy syntezy ilościowej wyników dawki te, tj. 750 i 1000 mg b.i.d., można łączyć.

Przeprowadzona analiza skuteczności ranolazyny w porównaniu z placebo wykazała, że jej stosowanie wiąże się z licznymi korzyściami dla pacjenta w zakresie ocenianych punktów końcowych (liczba ataków bólu dławicowego, zużycie nitrogliceryny, całkowity czas na bieżni osiągany w trakcie ETT, czas do wystąpienia bólu dławicowego oceniany w trakcie ETT, czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG oceniany w trakcie ETT, jakość życia). Jednocześnie, uzyskane wyniki nie wskazują na możliwość wnioskowania o różnicy pomiędzy ranolazyną a placebo w zakresie „twardych” punk-

tów końcowych takich jak zgony i punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym. Jedynie dla nawracającego niedokrwienia ogółem oraz nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową wykazano istotnie statystycznie rzadsze występowanie powyższych zdarzeń w grupie ranolazyny w porównaniu z placebo.

Profil bezpieczeństwa ranolazyny jest mniej korzystny niż placebo w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zawrotów głowy, nudności, omdleń, zaparć, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, astenii. Stosowanie ranolazyny wiąże się z częstszym wycofaniem z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów w porównaniu z placebo. Jednocześnie, profil bezpieczeństwa ranolazyny jest lepszy w porównaniu z placebo w zakresie rzadszego występowania częstoskurczu komorowego składającego się z ≥ 8 uderzeń, częstoskurczu nadkomorowego oraz klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG rejestrowanym metodą Holtera. Stosowanie ranolazyny wiąże się również z rzadszym występowaniem migotania przedsionków.

W świetle wyników przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej dla ranolazyny nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do monoazotanu izosorbidu.

W przypadku porównania z trimetazydyną wykazano przewagę ranolazyny w zakresie uzyskiwania wyższej jakości życia ocenianej za pomocą skali VAS. Przy czym z uwagi na niewielką populację porównywanych badań oraz przyjęte założenia, siła dowodów dla tego wyniku jest niska. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie innych ocenianych punktów końcowych.

W przypadku porównania z iwabradyną wykazano istotnie statystycznie wyższą jakość życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ w grupie ranolazyny, dla dwóch elementów: stabilność dławicy oraz odbiór choroby przez badanego. Wyniki te pochodzą z badania head-to-head przeprowadzonego w niewielkiej populacji. Tym samym siła dowodów dla tego wyniku jest niska. Analiza z wykorzystaniem porównań pośrednich nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ranolazyną a iwabradyną dla innych ocenianych punktów końcowych.

Wyniki opracowań wtórnych włączonych w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wskazują, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się zlicznymi korzyściami dla pacjenta w zakresie mniejszej częstości występowania ataków bólu dławicowego, niższego zużycia nitrogliceryny oraz poprawy parametrów testu wysiłkowego. Do skutków ubocznych jej stosowania należą m.in.: zawroty głowy, zaparcia, nudności i możliwość wydłużenia odstępu QTc. Pomimo częstszego występowania niektórych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ranolazynę w porównaniu do placebo, autorzy odnalezionych i włączonych przeglądów systematycznych wskazują, że ranolazyna wydaje się mieć korzystny profil bezpieczeństwa. Metaanaliza wyników porównania trimetazydyny z ranolazyną nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami. Wyniki przeglądu opracowań wtórnych wskazują, że

ranolazyna jest atrakcyjną alternatywą dla pacjentów, którzy mają nietolerancję beta-blokerów lub antagonistów kanału wapniowego.

Podsumowując, ranolazyna wydaje się opcją klinicznie lepszą niż placebo. W przypadku porównania ranolazyny z iwabradyną i trimetazydyną wykazano wyższą jakość życia związaną ze stosowaniem ranolazyny w porównaniu do obu powyższych komparatorów. Nie odnaleziono natomiast dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy pomiędzy ranolazyną a monoazotanem izosorbidu.

12 Ograniczenia

Niniejsza analiza podlega kilku ograniczeniom.

Ograniczeniem jest przede wszystkim brak badań, które w pełni odpowiadałyby populacji zgodnej z tą wskazaną we wniosku refundacyjnym. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]. Nie wydaje się, aby włączenie pozostałych badań i wnioskowanie na podstawie ich wyników było istotnym ograniczeniem analizy. Takie podejście pozwala na szerszą ocenę zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa ocenianego leku.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również dawka ranolazyny (1000 mg b.i.d.) oceniana w badaniu MERLIN-TIMI36, która jest wyższa niż maksymalna zalecana dawka dobową – 750 mg b.i.d. (zgodnie z ChPL). Jednakże, jak wykazała analiza skuteczności oraz bezpieczeństwa w badaniu CARISA, dawki 750 i 1000 mg b.i.d. są podobne zarówno pod względem skuteczności jak i bezpieczeństwa. Tym samym wydaje się, iż przy syntezie ilościowej wyników dawki te, tj. 750 i 1000 mg b.i.d., można łączyć.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest także brak badań bezpośrednio porównujących ranolazynę z aktywnymi komparatorami. Brak informacji o liczbie pacjentów, dla których raportowano wyniki w jedynym odnalezionym badaniu bezpośrednio porównującym stosowanie ranolazyny i iwabradyny nie pozwala na przeprowadzenie analizy statystycznej wyników i tym samym wnioskowanie o podobieństwie bądź różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami. Dopiero przyjęte przez autorów niniejszego opracowania założenie, że wyniki te przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów pozwalają na przeprowadzenie porównania bezpośredniego skuteczności, przy czym porównanie to obarczone jest dużym błędem. Niemniej, należy mieć na uwadze, że spośród analizowanych aktywnych komparatorów jedynie ISMN jest obecnie refundo-

wany. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pewnym ograniczeniem jest również często występujący w badaniach brak informacji o tym, w jakim czasie po podaniu leku wykonywany był dany pomiar (w trakcie ETT). W efekcie, w przypadku wielu badań (głównie dla komparatorów) koniecznym było przyjęcie spójnego założenia o wykonywaniu pomiarów po 12. godzinach od podania dawki leku (pomiar „trough”). Nie wydaje się jednak, aby przyjęcie powyższego założenia (jednakowe dla interwencji i komparatora) stanowiło istotne ograniczenie analizy.

Ograniczeniem są także różnice w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach uniemożliwiające przeprowadzenie ich metaanalizy bądź wykorzystanie ich do przeprowadzenia porównania pośredniego. Dla każdego komparatora odnaleziono co najmniej jedno badanie umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności w zakresie co najmniej jednego punktu końcowego, przy czym w przypadku iwabradyny i trimetazydyny zidentyfikowano kilka badań, a porównanie skuteczności przeprowadzono dla kilku punktów końcowych. Tylko dla ISMN odnaleziono jedno badanie, w którym wyniki raportowano w postaci umożliwiającej przeprowadzenie porównania pośredniego dla zaledwie jednego punktu końcowego. Niemniej, nie wydaje się, aby różnice w sposobie raportowania wyników stanowiły istotne ograniczenie niniejszej analizy. Jak wspomniano powyżej, komparatorem właściwym dla ranolazyny we wnioskowanej populacji pacjentów jest najlepsza terapia wspomagająca, czyli obecnie placebo.

Należy również wspomnieć o umiarkowanej jakości dostępnych i włączonych do niniejszego przeglądu badań pierwotnych zarówno dla ranolazyny, ISMN i trimetazydyny. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła odpowiednio 3,5, 2,0 i 3,1 (badania dla iwabradyny były dobrej jakości – średnia ocena w skali Jadad 4,3). Umiarkowana ocena badań w skali Jadad wynika z braku odpowiedniego opisu, nie zaś z nieprawidłowego projektu, a zatem tylko nieznacznie osłabia wnioskowanie.

Pewnym ograniczeniem analizy jest również brak informacji dotyczących hipotezy zerowej w większości z włączonych badań. Taka informacja podana została wyłącznie w jednym badaniu (VASCO). Niemniej niepodanie tej hipotezy samo w sobie (o ile podej-

ście badaczy nie prowadziło do zjawiska *publication bias*) nie wprowadza żadnego obciążenia do raportowanych wyników badań, więc nie wpływa na wnioskowanie.

13 Wnioski

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki przeglądu badań pierwotnych wskazują, że ranolazyna wydaje się opcją klinicznie lepszą niż placebo w zakresie skuteczności i mniej korzystną w zakresie bezpieczeństwa. W szczególności, analiza skuteczności klinicznej wykazała istotną przewagę ranolazyny nad placebo w populacji badania MERLIN-TIMI36, czyli w populacji pacjentów po OZW. Wyniki te wskazują, że stosowanie ranolazyny wiąże się z rzadszym występowaniem nawracającego niedokrwienia ogółem oraz nawracającego niedokrwienia nasilającego dławicę piersiową.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z **częstszym występowaniem** zdarzeń niepożądanych ogółem, zawrotów głowy, nudności, omdleń, zaparć, drobnych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, astenii oraz częstszym wycofaniem z badania ze względu na zdarzenia niepożądane, preferencje pacjenta lub z innych powodów. Jednocześnie, analiza bezpieczeństwa wykazała, że stosowanie ranolazyny w porównaniu z placebo wiąże się z **rzadszym występowaniem** częstoskurczu komorowego składającego się z ≥ 8 uderzeń, częstoskurczu nadkomorowego, klinicznie istotnych zaburzeń rytmu serca ocenianych w EKG rejestrowanym metodą Holtera oraz rzadszym występowaniem migotania przedsionków.

Przeprowadzone w ramach niniejszego przeglądu porównanie skuteczności ranolazyny z iwabradyną, monoazotanem izosorbidu oraz trimetazydyną, tj. komparatorami wskazanymi w oparciu o wytyczne praktyki klinicznej, miało na celu jedynie szersze przedstawienie skuteczności ocenianego leku.

Analiza skuteczności przeprowadzona w oparciu o porównania pośrednie wykazała przewagę ranolazyny nad trimetazydyną w zakresie jakości życia, przy czym z uwagi na niewielką populację porównywanych badań oraz przyjęte założenia, siła dowodów dla tego wyniku jest niska. Wnioskowanie o różnicy pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie innych punktów końcowych nie było możliwe.

Porównanie ranolazyny z iwabradyną w oparciu o wyniki badania bezpośredniego wykazało, że stosowanie ranolazyny wiąże się z wyższą jakością życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SAQ, dla dwóch elementów: stabilność dławicy oraz odbiór choroby przez badanego. Siła dowodów dla tego porównania jest niska i wynika z niewielkiej liczebności populacji w badaniu, z braku informacji dot. liczby pacjentów, dla której ra-

portowano wyniki i w efekcie konieczności przyjęcia założenia, że wyniki przedstawione zostały dla wszystkich randomizowanych pacjentów. Porównania pośrednie nie wykazały różnic pomiędzy iwabradyną i ranolazyną w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Nie odnaleziono dowodów, które umożliwiłyby wykazanie różnicy pomiędzy ranolazyną a monoazotanem izosorbidu, tym samym zasadny wydaje się zapis we wniosku ograniczający populację docelową do pacjentów, u których podjęto wcześniej nieskutecznie próbę leczenia azotanami długodziałającymi.

Podsumowując, przeprowadzona analiza skuteczności klinicznej ranolazyny potwierdziła, że w ramach PICO wskazanym we wniosku refundacyjnym, finansowanie ocenianej interwencji (ranolazyny) jest zasadne z klinicznego punktu widzenia.

14 Aneks 1. Badanie ROLE

Celem badania ROLE była długoterminowa ocena bezpieczeństwa ranolazyny w populacji pacjentów, którzy ukończyli badanie CARISA lub MARISA. Do badania włączono 746 pacjentów: 143 z 168 pacjentów z badania MARISA oraz 603 z 731 pacjentów z badania CARISA. Pacjenci otrzymywali ranolazynę w dawce od 500 do 1 000 mg b.i.d., badanie prowadzone było bez zaślepienia, a średni okres obserwacji wyniósł 2,82 lat.

W analizowanym okresie 245 pacjentów nie ukończyło badania, w tym 94 z powodu niedopuszczalnych zdarzeń niepożądanych, 56 z powodu zgonu i 95 z powodu świadomego wyboru. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki programu ROLE dotyczące bezpieczeństwa ranolazyny (Tab. 117).

Autorzy badania podali we wnioskach, że długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancja ranolazyny u pacjentów z przewlekłą stabilną dławicą piersiową wydaje się korzystne i nie wskazuje na zwiększenie długoterminowej śmiertelności z przyczyn sercowych. Powikłania elektrofizjologiczne nie były głównym powodem odstawienia leku. Przerwanie terapii ranolazyną z powodu zdarzeń niepożądanych było częściej obserwowane w grupie starszych pacjentów. Udział w programie ROLE był dobrowolny, co według autorów opracowania pozwala stwierdzić, że wysoki odsetek pacjentów kontynuujących terapię w ramach leczenia bez zaślepienia odzwierciedla postrzeganie korzyści w leczeniu objawów dławicy piersiowej zarówno przez uczestników badania jak i ich lekarzy.

Tab. 117. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych (częstość $\geq 4\%$) raportowanych w trakcie programu ROLE.

Zdarzenie niepożądane	Liczba pacjentów (%) N=746
dławica piersiowa	111 (14,9%)
zawroty głowy	88 (11,8%)
zaparcia	81 (10,9%)
obrzęki obwodowe	62 (8,3%)
niestabilna dławica piersiowa	53 (7,1%)
zmęczenie	52 (7,0%)
nadciśnienie tętnicze	48 (6,4%)
kaszel	45 (6,0%)
ból w klatce piersiowej	44 (5,9%)
nudności	42 (5,6%)
ból głowy	41 (5,5%)
zawał mięśnia sercowego	37 (5,0%)
cukrzyca	37 (5,0%)
ból pleców	36 (4,8%)
anemia	34 (4,6%)
ból stawów	33 (4,4%)
osłabienie	33 (4,4%)
duszność	32 (4,3%)
zawroty głowy	32 (4,3%)
grypa	31 (4,2%)
ostry zawał mięśnia sercowego	28 (3,8%)
biegunka	28 (3,8%)

15 Aneks 2. Analiza Rich 2007

Celem analizy w pracy Rich 2007 było zbadanie bezpieczeństwa i skuteczności ranolazyny o przedłużonym uwalnianiu wśród pacjentów ≥ 70 roku życia w porównaniu do pacjentów młodszych (< 75 roku życia), którzy włączeni byli do dwóch prospektywnych badań klinicznych (CARISA i ERICA). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi była wydolność fizyczna oraz tygodniowa liczba ataków bólu dławicowego.

W pracy Rich 2007 wyniki skuteczności z obu analizowanych badań przedstawiono łącznie, zaś w publikacjach włączonych dla poszczególnych badań były dostępne wyniki dla ww. punktów końcowych. Z tego względu wyników z pracy Rich 2007 nie wykorzystano w analizie skuteczności klinicznej.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa ranolazyny przedstawione w Rich 2007 raportowane były w podziale na dwie grupy wiekowe, bez uwzględnienia podziału ze względu na dawkę. W badaniu ERICA analizowano ranolazynę w dawce 1 000 mg b.i.d. zaś w badaniu CARISA oceniano dwie dawki ranolazyny 750 oraz 1 000 mg b.i.d. Ze względu na brak możliwości ekstrakcji wyników bezpieczeństwa dla poszczególnych badań wyniki z Rich 2007 przedstawiono dodatkowo, w tabeli poniżej (Tab. 118). Wyników tych nie analizowano w ramach podstawowej analizy bezpieczeństwa ranolazyny.

Tab. 118. Wyniki Rich 2007 – bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo. Wyniki łączone z badania CARISA i ERICA. Podział ze względu na wiek.

Zdarzenie niepożądane	Pacjenci < 75 r.ż.		Pacjenci ≥ 75 r.ż.	
	placebo N=121	ranolazyna N=614	placebo N=132	ranolazyna N=231
jakikolwiek zdarzenie niepożądane	131 (31,2%)	194 (32,1%)	43 (32,6%)	102 (44,2%)
jakikolwiek sercowe zdarzenie niepożądane	37 (8,8%)	38 (6,3%)	2 (1,5%)	2 (0,9%)
zaparcia	7 (1,7%)	33 (5,5%)	2 (1,5%)	30 (13,0%)
nudności	4 (1,0%)	21 (3,5%)	1 (0,8%)	12 (5,2%)
niestrawność	3 (0,7%)	6 (1,0%)	1 (0,8%)	5 (2,2%)
zawroty głowy	9 (2,1%)	26 (4,3%)	3 (2,3%)	15 (6,5%)
ból głowy	10 (2,4%)	14 (2,3%)	1 (0,8%)	8 (3,5%)
obrzęk obwodowy	7 (1,7%)	11 (1,8%)	4 (3,0%)	9 (3,9%)
osłabienie	2 (0,5%)	6 (1,0%)	1 (0,8%)	9 (3,9%)
ciężkie zdarzenia niepożądane				
jakikolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane	17 (4,0%)	30 (5,0%)	4 (3,0%)	14 (6,1%)
zawał mięśnia sercowego	2 (0,5%)	5 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
omdlenia	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
przemijający napad niedokrwienny / udar mózgu	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
wczesne przerwanie badania	15 (3,6%)	27 (4,5%)	5 (3,8%)	23 (10,0%)
zdarzenia niepożądane będące najczęściej przyczyną wycofania z badania				
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0 (0,0%)	5 (0,8%)	2 (1,5%)	9 (3,9%)
zaburzenia układu nerwowego	0 (0,0%)	8 (1,3%)	1 (0,8%)	10 (4,3%)
zaburzenia ze strony układu sercowo-naczyniowego	8 (1,9%)	9 (1,5%)	3 (2,3%)	5 (2,2%)

16 Aneks 3. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów ranolazyny, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

FDA/MedWatch

Grudzień 2013 r.

Nieprawidłowości laboratoryjne: po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Ranexa® u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek zgłaszano większe oznaczenie i progresywne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, związane ze wzrostem mocznika lub potasu, wskazujące na ostrą niewydolność nerek [7].

EMA/ EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa ranolazyny (produkt Ranexa®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [6]. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do marca 2014 roku odnotowano ogółem 333 doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Ranexa®. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń serca, układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

DrugLib

W bazie DrugLib odnotowano następujące raporty dotyczące zdarzeń niepożądanych dotyczących preparatu Ranexa® zawierającego ranolazynę [4]:

- ze względu na wynik zdarzeń (ang. *Reports by Event Outcome*): wszystkie przypadki (62), zgon (9), zdarzenie zagrażające życiu (3),
- ze względu na typ reakcji (ang. *Reports by Reaction Type*): rabdomioliza (7), interakcje z innymi lekami (6), ból w klatce piersiowej (6), ostra niewydolność nerek (6), omdlenia (6), stan splątania (5), zgon (5), nudności (5), astenia (5), zwiększona aktywność aminotransferaz (4), zawroty głowy (4), wymioty (4).

17 Aneks 4. Strategia przeszukiwania baz danych

17.1 Ranolazyna – opracowania wtórne i badanie pierwotne

Tab. 119. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"ranolazine" [Supplementary Concept]	408
#2	ranolazine	566
#3	renolazine	566
#4	Ranexa	566
#5	RS 43285	566
#6	RS-43285	566
#7	RS 43285-193	566
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	566
#9	"Angina Pectoris"[Mesh]	45 323
#10	angina pectoris	50 939
#11	Angor Pectoris	50 958
#12	Stenocardias	50 949
#13	Stenocardia	51 047
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	51 076
#15	"Angina, Stable"[Mesh]	302
#16	Angina, Stable	8 508
#17	Chronic Stable Angina	8 508
#18	#15 OR #16 OR #17	8 508
#19	"Microvascular Angina"[Mesh]	861
#20	microvascular angina	1 198
#21	Cardiac Syndrome X	1 242
#22	#19 OR #20 OR #21	1 242
#23	Angina, Unstable[Mesh]	9 818
#24	Anginas, Unstable	16 159
#25	Unstable Anginas	16 159
#26	Angina, Preinfarction	16 333
#27	Anginas, Preinfarction	16 154
#28	Preinfarction Angina	16 333
#29	Preinfarction Anginas	16 154
#30	Angina Pectoris, Unstable	16 154
#31	Angina Pectori, Unstable	16 154
#32	Unstable Angina Pectori	16 154
#33	Unstable Angina Pectoris	16 154
#34	Unstable Angina	16 154
#35	Angina at Rest	18 645
#36	Myocardial Preinfarction Syndrome	16 177
#37	Myocardial Preinfarction Syndromes	16 156
#38	Preinfarction Syndrome, Myocardial	16 177
#39	Preinfarction Syndromes, Myocardial	16 156
#40	Syndrome, Myocardial Preinfarction	16 177
#41	Syndromes, Myocardial Preinfarction	16 156
#42	#23 #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	18 826
#43	st elevation myocardial infarction	12 755
#44	st-elevation myocardial infarction	6 586

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#45	STEMI	4 627
#46	#43 OR #44 OR #45	13 355
#47	non st elevation myocardial infarction	6 198
#48	non st-elevation myocardial infarction	3 347
#49	NSTEMI	1 015
#50	#47 OR #48 OR #49	6 404
#51	#14 OR #18 OR #22 OR #42 OR #46 OR #50	67 260
#52	#8 AND #51	242

Tab. 120. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	ranolazine	62
#2	renolazine	0
#3	Ranexa	3
#4	RS 43285	2
#5	RS-43285	2
#6	RS 43285-193	0
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	62
#8	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4 662
#9	angina pectoris	5 827
#10	Angor Pectoris	54
#11	Stenocardias	10
#12	Stenocardia	52
#13	#10 OR #11 OR #12	7 187
#14	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees	34
#15	Angina, Stable	2 897
#16	Chronic Stable Angina	971
#17	#14 OR #15 OR #16	2 897
#18	MeSH descriptor: [Microvascular Angina] explode all trees	61
#19	Microvascular Angina	154
#20	Cardiac Syndrome X	759
#21	#18 OR #19 OR #20	154
#22	MeSH descriptor: [Angina, Unstable] explode all trees	960
#23	Anginas, Unstable	2 463
#24	Unstable Anginas	2 463
#25	Angina, Preinfarction	13
#26	Anginas, Preinfarction	13
#27	Preinfarction Angina	13
#28	Preinfarction Anginas	13
#29	Angina Pectoris, Unstable	913
#30	Angina Pectori, Unstable	0
#31	Unstable Angina Pectori	0
#32	Unstable Angina Pectoris	913
#33	Unstable Angina	2 463
#34	Angina at Rest	1 081
#35	Myocardial Preinfarction Syndrome	2
#36	Myocardial Preinfarction Syndromes	2
#37	Preinfarction Syndrome, Myocardial	2
#38	Preinfarction Syndromes, Myocardial	2
#39	Syndrome, Myocardial Preinfarction	2
#40	Syndromes, Myocardial Preinfarction	2

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#41	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	3 331
#42	st elevation myocardial infarction	2 167
#43	st-elevation myocardial infarction	1 015
#44	STEMI	720
#45	#42 OR #43 OR #44	2 211
#46	non st elevation myocardial infarction	1 343
#47	non st-elevation myocardial infarction	660
#48	NSTEMI	92
#49	#46 OR #47 OR #48	1 355
#50	#13 OR #17 OR #21 OR #41 OR #45 OR #49	10 751
#51	#7 AND #50	47
#52	Cochrane Reviews	1
#53	All Review Protocol	0
#54	Other Reviews	0
#55	Trials	40
#56	Methods Studies	0
#57	Technology Assessments	4
#58	Economic Evaluations	2
#59	Cochrane Groups	0

Tab. 121. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'ranolazine'/syn AND [embase]/lim	1 467
#2	'angina pectoris'/syn AND [embase]/lim	74 149
#3	'stable angina'/syn AND [embase]/lim	9 915
#4	'microvascular angina'/syn AND [embase]/lim	48 479
#5	unstable angina'/syn AND [embase]/lim	18 260
#6	st elevation myocardial infarction'/syn AND [embase]/lim	20 123
#7	non st elevation myocardial infarction'/syn AND [embase]/lim	6 238
#8	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	136 855
#9	#1 AND #8	629
#10	clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de	4 904 136
#11	#9 AND #10	339

17.2 Komparatory - badania pierwotne

Tab. 122. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.01.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Angina Pectoris"[Mesh]	45 260
#2	angina pectoris	50 873
#3	Angor Pectoris	50 892
#4	Stenocardias	50 883
#5	Stenocardia	50 891
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	51 010
#7	"Angina, Stable"[Mesh]	295
#8	Angina, Stable	8 498
#9	Chronic Stable Angina	8 498
#10	#7 OR #8 OR #9	8 498
#11	"Microvascular Angina"[Mesh]	857
#12	microvascular angina	1 195
#13	Cardiac Syndrome X	1 239
#14	#11 OR #12 OR #13	1 239
#15	#6 OR #10 OR #14	53 103
#16	isosorbide-5-mononitrate [Supplementary Concept]	781
#17	isosorbide-5-mononitrate	900
#18	isosorbide mononitrate	1 007
#19	monocinque	901
#20	5-ISMN	913
#21	isosorbide-5-nitrate	906
#22	Elantan	901
#23	Imdur	900
#24	Ismo	947
#25	Olicard-retard	901
#26	Mono Mac 50D	900
#27	Monoket	900
#28	Mononit	900
#29	Olicard 40	901
#30	5-ISMN Durules	900
#31	Monizid	901
#32	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1 070
#33	Trimetazidine [Mesh]	641
#34	Trimetazidine	787
#35	Centrophène	0
#36	Trimetazidine Dihydrochloride	787
#37	Vastarel	788
#38	Idaptan	787
#39	Trimétazidine Irex	0
#40	Vasartel	787
#41	Dihydrochloride, Trimetazidine	787
#42	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	788
#43	ivabradine [Supplementary Concept]	436
#44	ivabradine	594
#45	7,8-dimethoxy-3-(3-(((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one	1
#46	S 16257-2	594

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#47	S-16257-2	594
#48	S-16260-2	594
#49	S 16260-2	594
#50	S 16257	594
#51	S-16257	594
#52	#43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	594
#53	#32 OR #42 OR #52	2 441
#54	#15 AND #53	572

Tab. 123. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.01.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Angina Pectoris] explode all trees	4 662
#2	angina pectoris	5 827
#3	Angor Pectoris	54
#4	Stenocardias	10
#5	Stenocardia	52
#6	MeSH descriptor: [Angina, Stable] explode all trees	34
#7	Angina, Stable	2 897
#8	Chronic Stable Angina	971
#9	MeSH descriptor: [Microvascular Angina] explode all trees	61
#10	Microvascular Angina	154
#11	Cardiac Syndrome X	758
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	8 388
#13	isosorbide-5-mononitrate	314
#14	isosorbide mononitrate	568
#15	monocinque	1
#16	5-ISMN	36
#17	isosorbide-5-nitrate	86
#18	Elantan	9
#19	Imdur	12
#20	Ismo	22
#21	Olicard-retard	0
#22	Mono Mac 50D	0
#23	Monoket	3
#24	Mononit	1
#25	Olicard 40	4
#26	5-ISMN Durules	6
#27	Monizid	1
#28	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	597
#29	MeSH descriptor: [Trimetazidine] explode all trees	158
#30	Trimetazidine	258
#31	Centrophène	0
#32	Trimetazidine Dihydrochloride	6
#33	Vastarel	21
#34	Idaptan	2
#35	Trimétazidine Irex	0
#36	Vasartel	2
#37	Dihydrochloride, Trimetazidine	6
#38	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	259

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#39	ivabradine	99
#40	7,8-dimethoxy-3-(3-(((4,5-dimethoxybenzocyclobutan-1-yl)methyl)methylamino)propyl)-1,3,4,5-tetrahydro-2H-benzazepin-2-one	0
#41	S 16257-2	0
#42	S-16257-2	0
#43	S-16260-2	0
#44	S 16260-2	0
#45	S 16257	5
#46	S-16257	4
#47	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	102
#48	#28 OR #38 OR #47	953
#49	#12 AND #48	322
	Cochrane Reviews	12
	Other Reviews	5
	Trials	300
	Methods Studies	0
	Technology Assessments	1
	Economic Evaluations	4
	Cochrane Groups	0

Tab. 124. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.01.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	angina pectoris'/syn AND [embase]/lim	74 051
#2	stable angina'/syn AND [embase]/lim	9 893
#3	microvascular angina'/syn AND [embase]/lim	48 286
#4	#1 OR #2 OR #3	120 100
#5	isosorbide-5-mononitrate'/syn AND [embase]/lim	2 631
#6	trimetazidine'/syn AND [embase]/lim	1 756
#7	ivabradine'/syn AND [embase]/lim	1 509
#8	#5 OR #6 OR #7	5 781
#9	#4 AND #8	1 588
#10	clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial (topic)'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR 'meta analysis'/de OR 'meta analysis (topic)'/de OR 'systematic review'/de	4 891 943
#11	#9 AND #10	721

18 Aneks 5. Prace włączone do opracowania

18.1 Opracowania wtórne – ranolazyna

Tab. 125. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Banon 2014	Banon, D., K.B. Filion, et al. (2014). Usefulness of Ranolazine for the Treatment of Refractory Chronic Stable Angina Pectoris as Determined from Review of Randomized Controlled Trials. <i>American Journal of Cardiology</i> 113:1075-1082.
2	Danchin 2011	Danchin, N., M. Marzilli, et al. (2011). Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: A network meta-analysis. <i>Cardiology</i> 120(2):59-72.
3	Marrs 2010	Marrs, J.C. and W.T> Kramek (2010). Ranolazine's Role in the Treatment of Chronic Stable Angina. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 26:71-6.
4	Nash 2008	Nash, D.T. and S.D. Nash (2008). Ranolazine for chronic stable angina. <i>The Lancet</i> 372(9646):1335-1341.
5	Siddiqui 2006	Siddiqui, M.A.A. and S.J. Keam (2006). Ranolazine: A review of its use in chronic stable angina pectoris. <i>Drugs</i> 66(5):693-710.

18.2 Badania pierwotne – ranolazyna

Tab. 126. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	CARISA	Chaitman, B.R., C.J. Pepine, et al. (2004). Effects of Ranolazine with Atenolol, Amlodipine, or Diltiazem on Exercise Tolerance and Angina Frequency in Patients with Severe Chronic Angina: A Randomized Controlled Trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> , 291(3):309-316.
		Chaitman, B.R., C.J. Pepine, et al. (2004). Trial finds ranolazine increases exercise tolerance in people with severe angina receiving atenolol, amlodipine or diltiazem. <i>Evidence-based Cardiovascular Medicine</i> 8(2):131-134.
		Sendon, J.L., S. Lee, et al. (2012). Effects of ranolazine on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina receiving maximally-tolerated background therapy: Analysis from the Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) randomized trial. <i>European Journal of Preventive Cardiology</i> 19(5):952-959.
		Timmis, A.D., B.R. Chaitman, et al. (2006). Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA(1c) in patients with chronic angina and diabetes. <i>European Heart Journal</i> 27(1):42-48.
2	ERICA	Stone, P.H., N.A. Gratsiansky, et al. (2006). Antianginal Efficacy of Ranolazine When Added to Treatment With Amlodipine. The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 48(3):566-575.
3	MARISA	Chaitman, B.R., S.L. Skettino, et al. (2004). Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 43(8):1375-1382.
		Stone, P.H., B.R. Chaitman, et al. (2010). The anti-ischemic mechanism of action of ranolazine in stable ischemic heart disease. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 56(12):934-942.
4	Mehta 2011	Mehta, P.K., P. Goykhman, Thomson L.E.J., et al. (2011). Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. <i>JACC: Cardiovascular Imaging</i> 4(5):514-522.
5	MERLIN-TIMI36	Arnold, S.V., D.A. Morrow, et al. (2008). Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 1(2):107-15.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Arnold, S.V., D.A. Morrow, et al. (2009). Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: insights from the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> 2(4):344-53.
		Bonaca, M., B. Scirica, et al. (2010). Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 55(19):2118-24.
		Bonaca, M.P., B.M. Scirica, et al. (2012). Prospective evaluation of pregnancy-associated plasma protein-a and outcomes in patients with acute coronary syndromes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 60(4):332-8.
		Chisholm, J.W., A.B. Goldfine, et al. (2010). Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. <i>Diabetes Care</i> 33(6):1163-1168.
		Harkness, J.R., D.A. Morrow, et al. (2011). Myocardial ischemia and ventricular tachycardia on continuous electrocardiographic monitoring and risk of cardiovascular outcomes after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (from the MERLIN-TIMI 36 Trial). <i>American Journal of Cardiology</i> 108(10):1373-81.
		Kadakia, M.B., C.S. Fox, et al. (2011). Central obesity and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome: Observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Heart</i> 97(21):1782-1787.
		Kohli, P., M.P. Bonaca, et al. (2012). Role of ST2 in non-ST-elevation acute coronary syndrome in the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>Clinical Chemistry</i> 58(1):257-66.
		Karwatowska-Prokopczuk, E., W. Wang, et al. (2013). The risk of sudden cardiac death in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome and prolonged QTc interval: effect of ranolazine. <i>Europace</i> 15(3):429-36.
		Mega, J.L., J.S. Hochman, et al. (2010). Clinical features and outcomes of women with unstable ischemic heart disease: Observations from metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndromes-thrombolysis in myocardial infarction 36 (MERLIN-TIMI 36). <i>Circulation</i> 121(16):1809-1817.
		Melloni, C. and L.K. Newby (2008). Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes (MERLIN-TIMI-36) study. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 6(1):9-16.
		Morrow, D.A. B.M. Scirica, et al. (2006). Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: Design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 Trial. <i>American Heart Journal</i> 152(2):400-408.
		Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2006). Evaluation of a novel anti-ischemic agent in acute coronary syndromes: Design and rationale for the Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes (MERLIN)-TIMI 36 trial. <i>American Heart Journal</i> 151(6):1186.e1-1186.e9.
		Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2007). Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. <i>Journal of the American Medical Association</i> 297(16):1775-1783.
		Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2009). Evaluation of the Glycometabolic Effects of Ranolazine in Patients With and Without Diabetes Mellitus in the MERLIN-TIMI 36 Randomized Controlled Trial. <i>Circulation</i> 119(15):2032-2039.
		Morrow, D.A., B.M. Scirica, et al. (2010). B-Type Natriuretic Peptide and the Effect of Ranolazine in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. Observations From the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST Elevation Acute Coronary-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 55(12):1189-1196.
		Rhee, J.W., S.D. Wiviott, et al. (2014). Clinical Features, Use of Evidence-Based Therapies, and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Chronic Kidney Disease Following Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. <i>Clinical Cardiology (in press)</i> .
		Scirica, B.M., D.A. Morrow, et al. (2007). Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. <i>Circulation</i> 116(15):1647-52.
		Scirica, B.M. and C.R. Conti (2008). MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. <i>ACC Cardiosource Review Journal</i> 17(1):36.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Scirica, B.M., D.A. Morrow, et al. (2009). Ischemia Detected on Continuous Electrocardiography After Acute Coronary Syndrome. Observations From the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial InfaRCTION 36) Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 53(16):1411-1421.
		Scirica, B.M., E. Braunwald, et al. (2010). Relationship between nonsustained ventricular tachycardia after non-ST-elevation acute coronary syndrome and sudden cardiac death: observations from the metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST-elevation acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infaRCTION 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. <i>Circulation</i> 122(5):455-62.
		Scirica, B.M., M.S. Sabatine, et al. (2011). Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial. <i>European Heart Journal</i> 32(6):697-705.
		Syed, Z., C.M. Stultz, et al. (2011). Computationally generated cardiac biomarkers for risk stratification after acute coronary syndrome. <i>Science Translational Medicine</i> 3(102):102ra95.
		Wilson, S.R., B.M. Scirica, et al. (2009). Efficacy of Ranolazine in Patients With Chronic Angina. Observations From the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 53(17):1510-1516.
6	Pepine 1999	Pepine, C.J., A.A. Wolff, et al. (1999). A controlled trial with a novel anti-ischemic agent, ranolazine, in chronic stable angina pectoris that is responsive to conventional antianginal Agents. <i>American Journal of Cardiology</i> 84(1):46-50.
7	ROLE	Koren, M.J., M.R. Crager, et al. (2007). Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 49(10):1027-34.
8	TERISA	Kosiborod, M., S.V. Arnold, et al. (2013). Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: Results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects with Chronic Stable Angina). <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 61(20):2038-2045.
9	Villano 2013	Villano, A., A. Di Franco, et al. (2013). Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> 112(1):8-13.
Analiza wyników z badania CARISA i ERICA		
10	Rich 2007	Rich, M.W., M. Crager, et al. (2007). Safety and efficacy of extended-release ranolazine in patients aged 70 years or older with chronic stable angina pectoris. <i>The American Journal of Geriatric Cardiology</i> 16(4):216-21.

18.3 Badania pierwotne – komparatory

Tab. 127. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
IWABRADYNA		
1	ASSOCIATE	Tardif, J. C., P. Ponikowski, et al. (2009). Efficacy of the If Current Inhibitor Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina Receiving Beta-Blocker Therapy: A 4-Month, Randomized, Placebo-Controlled Trial. <i>European Heart Journal</i> 30(5): 540-548.
		Tardif, J. C., P. Ponikowski, et al. (2013). Effects of Ivabradine in Patients with Stable Angina Receiving Beta-Blockers According to Baseline Heart Rate: An Analysis of the Associate Study. <i>International Journal of Cardiology</i> 168(2): 789-794.
		Riccioni G. (2013). The Benefits of Ivabradine Are Independent of Resting Heart Rate. <i>Future Cardiology</i> 9(3):313-315.
2	BEAUTIFUL	Ferrari, R. (2009). A Step Further with Ivabradine: Signify (Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease). <i>European Heart Journal, Supplement</i> 11(D):D19-D27.
		Fox, K., R. Ferrari, et al. (2008). The Beautiful Study: Randomized Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction - Baseline Characteristics of the Study Population. <i>Cardiology</i> 110(4):271-282.
		Fox, K., R. Ferrari, et al. (2006). Rationale and Design of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction: The Morbidity-Mortality Evaluation of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Disease and Left Ventricular Dysfunction (Beautiful) Study. <i>American Heart Journal</i> 152(5):860-866.
		Fox, K., I. Ford, et al. (2009). Relationship between Ivabradine Treatment and Cardiovascular Outcomes in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Left Ventricular Systolic Dysfunction with Limiting Angina: A Subgroup Analysis of the Randomized, Controlled Beautiful Trial. <i>European Heart Journal</i> 30(19):2337-2345.
		Cortada, J. B. and A. Varela (2009). Role of Heart Rate in Cardiovascular Diseases: How the Results of the Beautiful Study Change Clinical Practice. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 9(SUPPL 1):9-12.
		Danchin, N. (2009). Impact of a Pure Reduction in Heart Rate for the Treatment of Left Ventricular Dysfunction: Clinical Benefits of Ivabradine in the Beautiful Trial. <i>Therapie</i> 64(2):111-114.
		Steg, P. G. (2010). What Is the Role of Increased Heart Rate in Stable Coronary Artery Disease? <i>Dialogues in Cardiovascular Medicine</i> 15(3):193-202.
		* Fox K., Ford I., et al. (2008). Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> 372: 807-16.
3	Villano 2013	Badanie włączone w ramach przeglądu badań pierwotnych dla ranolazyny – por. Tab. 126
MONOAZOTAN IZOSORBIDU		
4	Chrysant 1993	Chrysant, S. G., S. P. Glasser, et al. (1993). Efficacy and Safety of Extended-Release Isosorbide Mononitrate for Stable Effort Angina Pectoris. <i>The American journal of cardiology</i> 72:1249-1256.
TRIMETAZYDYNA		
5	Levy 1995	Levy, S. (1995). Value of the Combination of Trimetazidine (Vastarel 20 Mg) and Diltiazem (Tildiem 60 Mg) in Stable Exertional Angina. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study. <i>Annales de Cardiologie et d'Angéiologie</i> 44(4):203-212.
		Levy, S. (1995). Combination Therapy of Trimetazidine with Diltiazem in Patients with Coronary Artery Disease. <i>American Journal of Cardiology</i> 76(6):12B-16B.
6	Manchanda 1997	Manchanda, S. C. and S. Krishnaswami (1997). Combination Treatment with Trimetazidine and Diltiazem in Stable Angina Pectoris. <i>Heart</i> 78(4):353-357.
7	Manchanda 2003	Manchanda, S. C. (2003). Treatment of Stable Angina with Low Dose Diltiazem in Combination with the Metabolic Agent Trimetazidine. <i>International Journal of Cardiology</i> 88(1):83-89.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
8	Sellier 2003	Sellier, P. and J. P. Broustet (2003). Assessment of Anti-Ischemic and Antianginal Effect at Trough Plasma Concentration and Safety to Trimetazidine Mr 35mg in Patients with Stable Angina Pectoris: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 3(5):361-369.
9	VASCO	Vitale, C., I. Spoletini, et al. (2013). Efficacy of Trimetazidine on Functional Capacity in Symptomatic Patients with Stable Exertional Angina - the Vasco-Angina Study. <i>International Journal of Cardiology</i> 168(2):1078-1081.
		Danchin, N., M. Marzilli, et al. (2011). Efficacy Comparison of Trimetazidine with Therapeutic Alternatives in Stable Angina Pectoris: A Network Meta-Analysis. <i>Cardiology</i> 120:59-72.
10	Vitale 2004	Vitale, C., M. Wajngaten, et al. (2004). Trimetazidine Improves Left Ventricular Function and Quality of Life in Elderly Patients with Coronary Artery Disease. <i>European Heart Journal</i> 25(20):1814-1821.
		Marazzi, G., O. Gebara, et al. (2009). Effect of Trimetazidine on Quality of Life in Elderly Patients with Ischemic Dilated Cardiomyopathy. <i>Advances in Therapy</i> 26(4):455-461.
11	TRIMPOL II	Szwed, H., Z. Sadowski, et al. (2001). Combination Treatment in Stable Effort Angina Using Trimetazidine and Metoprolol: Results of a Randomized, Double-Blind, Multicentre Study (Trimpol II). <i>European Heart Journal</i> 22(24):2267-2274.
		Ruzylo, W., H. Szwed, et al. (2004). Efficacy of Trimetazidine in Patients with Recurrent Angina: A Subgroup Analysis of the Trimpol II Study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 20(9):1447-1454.
		Szwed, H. (2004). Clinical Benefits of Trimetazidine in Patients with Recurrent Angina. <i>Coronary Artery Disease</i> 15(SUPPL. 1):S17-S21.
*praca odnaleziona dodatkowo.		

19 Aneks 6. Prace wykluczone z opracowania

19.1 Opracowania wtórne - ranolazyna

Tab. 128. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	(2005). Second study of combination therapy with new antianginal drugs shows fewer anginal attacks, less nitroglycerin use. <i>Cardiology Review</i> 22(12):8.	Nie jest to przegląd systematyczny
2	Anderson, J.R. and J.J. Nawarskas (2005). Ranolazine. A metabolic modulator for the treatment of chronic stable angina. <i>Cardiology in Review</i> 13(4):202-10.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
3	Aslam, S. and D. Gray (2010). Ranolazine (Ranexa®) in the treatment of chronic Stable Angina. <i>Advances in Therapy</i> 27(4):193-201.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
4	Belsey, J., P. Vardas, et al. (2012). Relative efficacy of antianginal drugs used in an add-on role in patients with stable angina. systematic review and meta-analysis. <i>Circulation</i> 126(21):SUPPL.1.	Abstrakt
5	Ben-Dor, I. and A. Battler (2007). Treatment of stable angina. <i>Heart</i> 93(7):868-874.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
6	Bhandari, B. and L. Subramanian (2007). Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, its potential benefit in angina and other cardiovascular disorders. <i>Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery</i> 2(1):35-39.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
7	Bhatt, A.B. and P.H. Stone (2006). Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. <i>Current Opinion in Cardiology</i> 21(5):492-502.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
8	Carbone, F., F. Montecucco, et al. (2013). Update on evidence for treatment with ranolazine in stable angina. <i>Swiss Medical Weekly</i> 143:w13874.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
9	Cesar, L.A.M. and L.H. Gowdak (2009). The metabolic treatment of patients with coronary artery disease: Effects on quality of life and effort Angina. <i>Current Pharmaceutical Design</i> 15(8):841-849.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)
10	Chaitman, B.R. and J. Sano (2007). Novel therapeutic approaches to treating chronic angina in the setting of chronic ischemic heart disease. <i>Clinical Cardiology</i> 30(SUPPL.):I25-I30.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
11	Chen, D., D.-X. Fu, et al. (2008). Advance in research of the antianginal agent ranolazine. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> 17(21):1834-1837.	Brak dostępu do pełnego tekstu
12	Danchin, N., M. Marzilli, et al. (2011). Assessment of trimetazidine efficacy compared with therapeutic alternatives in stable angina: Results of a network meta analysis. <i>European Heart Journal</i> 32(SUPPL. 1):572.	Abstrakt
13	Deedwania, P.C., E.V. Carbajal, et al. (2007). Trials and tribulations associated with angina and traditional therapeutic approaches. <i>Clinical Cardiology</i> 30(2 Suppl 1):I16-24.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
14	Dobesh, P.P. and T.C. Trujillo (2007). Ranolazine: A new option in the management of chronic stable angina. <i>Pharmacotherapy</i> 27(12 1):1659-1676.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
15	Dvir, D. and A. Battler (2010). Conventional and novel drug therapeutics to relief myocardial ischemia. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> 24(4):319-23.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
16	Fernandez, S.F., A. Tandar, et al. (2010). Emerging medical treatment for angina pectoris. <i>Expert Opinion on Emerging Drugs</i> 15(2):283-98.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)
17	Gayet, J.L., F. Paganelli, et al. (2011). Update on the medical treatment of stable angina. <i>Archives of Cardiovascular Diseases</i> 104(10):536-44.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
18	Glasser, S.P., J. Willard, et al. (2011). Is randomization to placebo safe? Risk in placebo-controlled angina trials: Angina risk meta-analysis. <i>Cardiology</i> 120(3):174-181.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)
19	Grise, M.A. and Verma A. (2009). Treatment of refractory angina. <i>Ochsner Journal</i> 9(4):220-226.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
20	Hawwa, N. and V. Menon (2013). Ranolazine: Clinical applications and therapeutic basis. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 13(1):5-16.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)
21	Henyan, N.N. and C.M. White (2005). Ranolazine: An update on the novel antianginal agent. <i>Formulary</i> 40(10):323-328.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
22	Jawad, E. and R. Arora (2008). Chronic Stable Angina Pectoris. <i>Disease-a-Month</i> 54(9):671-689.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
23	Jones, D.A., A. Timmis, et al. (2013). Novel drugs for treating angina. <i>British Medical Journal</i> 347:f4726.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
24	Jose, J., J.B. Saravu, et al. (2007). Ranolazine: A novel therapeutic option in chronic stable angina. <i>Kathmandu University Medical Journal</i> 5(20):596-599.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
25	Khan, K. and M. Jones (2011). Ranolazine in the management of chronic stable angina. <i>British Journal of Cardiology</i> 18(4):179.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
26	Manchanda, A., A. Aggarwal, et al. (2011). Management of refractory angina pectoris. <i>Cardiology Journal</i> 18(4):343-51.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
27	McCormack, J.G., W.C. Stanley, et al. (1998). Ranolazine: A novel metabolic modulator for the treatment of angina. <i>Vascular Pharmacology</i> 30(5):639-645.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
28	Patel, P.D. and R.R. Arora (2008). Utility of ranolazine in chronic stable angina patients. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 4(4):819-824.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
29	Pham, D.Q. and M. Mehta (2007). Ranolazine: A novel agent that improves dysfunctional sodium channels. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 61(5):864-872.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
30	Reddy, B.M., H.S. Weintraub, et al. (2010). Ranolazine: a new approach to treating an old problem. <i>Texas Heart Institute Journal</i> 37(6):641-7.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
31	Reffelmann, T. and R.A. Kloner (2010). Ranolazine: An anti-anginal drug with further therapeutic potential. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 8(3):319-329.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
32	Rupp H., A. Zarain-Herzberg, et al. (2002). The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. <i>Herz</i> 27(7):621-636.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
33	Savarese, G., G. Rosano, et al. (2013). Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Cardiology</i> 169(4):262-270.	Nie jest to przegląd systematyczny (populacja niezgodna z kryteriami włączenia)
34	Scirica, B.M. and D.A. Morrow (2007). Ranolazine in patients with angina and coronary artery disease. <i>Current Cardiology Reports</i> 9(4):272-278.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
35	Siddiqui, M.A.A. and S.J. Keam (2006). Spotlight on ranolazine in chronic stable angina pectoris. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 6(5):357-359.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
36	Tafreshi, M.J. and E. Fisher (2006). Ranolazine: a new approach to management of patients with angina. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 40(4):689-93.	Nie jest to przegląd systematyczny (przeszukanie prowadzono w jednej bazie danych)
37	Tamargo J., R. Caballero, et al. (2011). Ranolazine: an antianginal drug with antiarrhythmic properties. <i>Expert Review of Cardiovascular Therapy</i> 9(7):815-27.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
38	Truffa, A.A., L.K. Newby, et al. (2011). Extended-release ranolazine: critical evaluation of its use in stable angina. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 7:535-9.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
39	Trujillo, T.C. and P.P. Dobesh (2007). Traditional management of chronic stable angina. <i>Pharmacotherapy</i> 27(12 I):1677-1692.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
40	Vadnais D.S. and N.K. Wenger (2010). Emerging clinical role of ranolazine in the management of angina. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 21;6:517-30.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
41	Vizzardi, E., A. D'Aloia, et al. (2012). A focus on antiarrhythmic properties of ranolazine. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics</i> 17(4):353-6.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
42	Wenger, N.K., B. Chaitman, et al. (2007). Gender Comparison of Efficacy and Safety of Ranolazine for Chronic Angina Pectoris in Four Randomized Clinical Trials. <i>American Journal of Cardiology</i> 99(1):11-18.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
43	Wimmer N.J. and P.H. Stone (2013). Anti-anginal and anti-ischemic effects of late sodium current inhibition. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> 27(1):69-77.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
44	Yang, E.H., G.W. Barsness, et al. (2004). Current and future treatment strategies for refractory angina. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 79(10):1284-92.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
45	Yang, E.H. and G.W. Barsness (2006). Evolving treatment strategies for chronic refractory angina. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 7(3):259-266.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)
46	Zerumsky, K. and B.F. McBride (2006). Ranolazine in the management of chronic stable angina. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> 63(23):2331-2338.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji o przeszukiwanych bazach danych)

19.2 Badania pierwotne – ranolazyna

Tab. 129. Badania pierwotne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Bagger, J.P., H.E. Botker, et al. (1997). Effects of ranolazine on ischemic threshold, coronary sinus blood flow, and myocardial metabolism in coronary artery disease. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> 11(3):479-484.	Nie jest to badanie randomizowane
2	Chaturvedi, A., Y. Singh, et al. (2013). Comparison of the efficacy and tolerability of ivabradine and ranolazine in patients of chronic stable angina pectoris. <i>Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics</i> 4(1):33-38.	Follow-up badania nierandomizowanego
3	Cocco, G., M.F. Rousseau, et al. (1992). Effects of a new metabolic modulator, ranolazine, on exercise tolerance in angina pectoris patients treated with (beta)-blocker or diltiazem. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 20(1):131-138.	W badaniu analizowano wyniki dla jednorazowego podania ranolazyny (single-dose)
4	Coppini, R., I. Olivotto, et al. (2012). A translational approach to treatment of hypertrophic cardiomyopathy: Pre-clinical rationale and design of a prospective randomized pilot trial with ranolazine. <i>Circulation</i> 125(19):e695.	Abstrakt
5	Dasgupta, J.D., P. Hughes, et al. (1990). Ranolazine (RS-43285): A preliminary study of a new anti-anginal agent with selective effect on ischaemic myocardium. <i>European Journal of Clinical Pharmacology</i> 38(2):111-114.	Brak informacji czy badanie było randomizowane
6	Ling, H., K.A. Packard, et al. (2013). Impact of ranolazine on clinical outcomes and healthcare resource utilization in patients with refractory angina pectoris. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 13(6):407-12.	Nie jest to badanie randomizowane
7	Morrow, D. S., A. Murphy, et al. (2007). Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in NSTEMI-ACS (MERLIN TIME 36). <i>ACC Cardiovascular Review Journal</i> 16(5):27.	Abstrakt
8	Moss, A.J., W. Zareba, et al. (2008). Ranolazine shortens repolarization in patients with sustained inward sodium current due to type-3 long-QT syndrome. <i>Journal of cardiovascular electrophysiology</i> 19(12):1289-93.	Nie jest to badanie randomizowane
9	Pelliccia, F. V., Pasceri, et al. (2012). A pilot randomized study of ranolazine for reduction of myocardial damage during elective percutaneous coronary intervention. <i>American Heart Journal</i> 163(6):1019-1023.	Badanie pilotażowe
10	Rousseau, M.F., H. Pouleur, et al. (2005). Comparative efficacy of ranolazine versus atenolol for chronic angina pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> 95(3):311-316.	Dawkowanie niezgodne z kryteriami włączenia
11	Røysland, R., M.P. Bonaca, et al. (2012). Osteoprotegerin and cardiovascular mortality in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. <i>Heart</i> 98(10):786-91.	Badanie obserwacyjne
12	Tagliamonte, E., T. Cirillo, et al. (2012). Ranolazine improves coronary flow reserve in patients with angina but no obstructive coronary artery disease. <i>European Heart Journal</i> 33(SUPPL. 1):730-731.	Abstrakt
13	Thadani, U., M. Ezekowitz, et al. (1994). Double-blind efficacy and safety study of a novel anti-ischemic agent, ranolazine, versus placebo in patients with chronic stable angina pectoris. <i>Circulation</i> 90(2):726-734.	Dawkowanie niezgodne z kryteriami włączenia
14	Tzivoni, D. and M.W. Krucoff (2009). Continuous ST-Segment Monitoring in Contemporary Acute Coronary Syndrome Patients. The Magic of MERLIN-TIMI 36. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 53(16):1422-1424.	Nie jest to badanie kliniczne
15	Weisz, G., R. Farzaneh-Far, et al. (2013). Use of ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention: Design and rationale of the Ranolazine for Incomplete Vessel Revascularization Post-Percutaneous Coronary Intervention (RIVER-PCI) trial. <i>American Heart Journal</i> 166(6):953-959.e3.	Protokół badania
16	Wenger, N.K., B. Chaitman, et al. (2007). Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic angina pectoris in four randomized clinical trials. <i>The American journal of cardiology</i> 99(1):11-8.	Nie jest to badanie randomizowane

19.3 Badania pierwotne – komparatory

Tab. 130. Badania pierwotne wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	(1992). [Isosorbide 5-Mononitrate (Delayed Release) in Stable Effort Angina]. Revista Española de Cardiología 45(7):456-461.	Publikacja w języku hiszpańskim (PMID: 1439070)
2	(1992). Isosorbide Mononitrate for Angina. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 34(873):61.	List
3	(1994). Drugs for Stable Angina Pectoris. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 36(937): 111-114.	List
4	(1994). Eccentric Dosing and Exercise Time. American Journal of Cardiology 74(1):103.	List (PMID: 8017297)
5	(1994). [the Efficacy of 2 New Drug Forms of Isosorbide-5-Mononitrate in Patients with Stable Stenocardia of Effort]. Terapevticheski arkhiv 66(8):22-25.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 7985147)
6	(1994). Extended-Release Isosorbide Mononitrate for Angina. Medical Letter on Drugs and Therapeutics 36(915):13-14.	List
7	(1994). Isosorbide-5-Mononitrate in Angina Pectoris. Annals of Internal Medicine 121(7):547.	List (PMID: 8093205)
8	(1994). [Isosorbide-5-Mononitrate in Angina Pectoris: Its Efficacy and Absence of Tolerance and Rebound with an Eccentric Type of Administration]. Cardiology 84(Suppl 1):4-12.	Publikacja w języku włoskim (PMID: 8087823)
9	(1995). [the Relationship between the Isosorbide-5-Mononitrate Concentration and Its Antianginal Effect Following the Administration of Regular and Prolonged-Action Drug Forms in Patients with Stenocardia of Effort]. Eksp Klin Farmakol. 58(3): 25-27.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 7663289)
10	(1997). Angina, Myocardial Hibernation and Trimetazidine. International Journal of Clinical Practice 51(6):347.	Nie jest to badanie kliniczne (PMID: 9489058)
11	(1997). [the Anti-Anginal Efficacy of the Drug Forms of Isosorbide-5-Mononitrate-Monocinque, Monocinque Retard and Isosorbide Dinitrate]. Voen Med Zh. 318(4):39-41.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 9221593)
12	(1997). [the Use of Trimetazidine in the Combined Therapy of PostinfarCT Stenocardia]. Terapevticheski arkhiv 69(1): 68-69.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 9163058)
13	Wood A.J.J. (1998). Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. The New England Journal of Medicine 338(8):520-531.	Przegląd
14	(1999). [Antianginal Effectiveness of Regular Isosorbide-5-Mononitrate (Monochinkwe Retard) Intake]. Terapevticheski arkhiv 71(12):52-53.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 10647204)
15	(1999). [Trimetazidine Effects on Exercise Tolerance and Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Coronary Heart Disease]. Terapevticheski arkhiv 71(1):39-42.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 10097299)
16	(2000). [Combined Therapy with Nitrosorbide and Preductal in Patients with Ischemic Heart Disease]. Voen Med Zh. 321(11):34-37.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 11302103)
17	(2000). Effectiveness of Modified Release Isosorbide Mononitrate Affected by Incorrect Use. BMJ. 320(7233):483.	Nie jest to badanie randomizowane (PMID: 10678861)
18	(2002). [Antianginal and Anti-Ischemic Effects of Mono Mac 50d Preparation as an Agent in Combined Treatment of Patients with Stable Angina]. Klinicheskaja meditsina (Moskva) 80(9):57-59.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID:12416229)
19	(2002). [Efficacy of Trimetazidine in Stable Angina Pectoris Refractory to Traditional Treatment]. Kardiologija 42(3): 63-64.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 12494190)
20	(2003). [Efficacy and Tolerability of Trimetazidine in the Treatment of Stable Effort Angina (Triumph Study in Russia)]. Kardiologija 43(6): 18-22.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 12974255)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
21	(2003). [Results of International Study of Quality of Life of Patients with Stable Angina Treated with Nitrates (Iqolan)]. <i>Kardiologia</i> 43(9): 4-7.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 14593363)
22	(2005). New Agent Ivabradine (Procoralan) for Treatment of Chronic Stable Angina. <i>Cardiovascular Journal of South Africa</i> 16(5):288.	Nie jest to badanie randomizowane (PMID: 16307166)
23	2005). [Paired Bicycle Exercise Test in Assessment of Clinical Efficacy of Isosorbide-5-Mononitrate in Patients with Stable Angina of Effort]. <i>Kardiologia</i> 45(9):11-15.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 16234785)
24	(2006). Clinical Effect of 'Pure' Heart Rate Slowing with a Prototype If Current Inhibitor: Placebo-Controlled Experience with Ivabradine. <i>Advances in cardiology</i> 43:54-64.	Przegląd (PMID: 16936472)
25	(2006). [Modulation of Myocardial Metabolism with Trimetazidine]. <i>Vnitřní Lékarství</i> 52(6):558-559.	Publikacja w języku czeskim (PMID: 16871756)
26	(2006). [a New Medicine for Treatment of Stable Angina Pectoris]. <i>Terapevticheski arkhiv</i> 78(5):95.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 16889061)
27	(2006). [Treatment of Stable Angina Pectoris with Trimetazidine]. <i>Vnitřní Lékarství</i> 52(6):556-557.	Publikacja w języku czeskim (PMID: 16871755)
28	(2008). [the Prima Study: Trimetazidin in the Treatment of Patients with Stable Angina Pectoris after Myocardial InfaRcTion. Epidemiological and Clinical Phases]. <i>Kardiologia</i> 48(12):10-13.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 19076088)
29	(2008). [the Program Alternativa--Investigation of Antianginal Efficacy and Tolerability of Coraxan (Ivabradine) and Assessment of Quality of Life of Patients with Stable Angina: Results of an Epidemiological Stage]. <i>Kardiologia</i> 48(5):30-35.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 18537800)
30	(2009). Ivabradine Reduces Cardiovascular Events in Angina Patients. <i>Cardiovascular Journal of Africa</i> 20(5):315-317.	Nie jest to badanie randomizowane (PMID: 19907809)
31	(2010). [Effect of Therapy with Trimetazidine Modified Release on Quality of Life of Patients with Stable Effort Angina Survivors after Acute Myocardial InfaRcTion. Results of Prima Study]. <i>Kardiologia</i> 50(4):45-49.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 20459421)
32	(2010). [the Efficacy and Safety of the Combination of Beta-Blocker Bisoprolol and If Inhibitor I(F) Ivabradine in Patients with Stable Angina and Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. <i>Kardiologia</i> 50(10):22-26.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 21118175)
33	(2010). [Ivabradine in the Treatment of Patients with Angina Pectoris: Lessons of the Beautiful Trial]. <i>Kardiologia</i> 50(1):78-83.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 20144164)
34	(2010). Ivabradine Versus Bisoprolol. <i>Minerva Cardioangiol.</i> 58(2):281-282.	Nie jest to badanie randomizowane (PMID: 20440257)
35	(2010). [Possibilities of If Channels Inhibitor Ivabradine in Complex Treatment of Survivors of Myocardial InfaRcTion with Stable Angina]. <i>Kardiologia</i> 50(5):13-18.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 20831042)
36	(2010). [Stable Angina Pectoris. Effective Symptom Control and Cardioprotection with Ivabradine]. <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> 152(21):102-103.	Nie jest to badanie randomizowane
37	(2010). Stable Angina Pectoris: Effective Abatement of Symptoms and Cardioprotection with the Use of Ivabradine. <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> 152(21):102-103.	Nie jest to badanie randomizowane
38	(2011). [Angina Pectoris: Improving Symptoms and Prognosis. With Ivabradine Less Angina Pectoris and Reduced Need for Nitrates]. <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> 153(24-25):56-57.	Nie jest to badanie randomizowane (PMID: 21717715)
39	(2011). [from Results of Beautiful Trial to Results of Shift Trial: Beautiful Possibility to Make a Shift in Current Guidelines]. <i>Kardiologia</i> 51(5):85-90.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 21649600)
40	(2011). [Ivabradine (Pure Heart-Rate-Lowering Agent)]. <i>Nihon Rinsho.</i> 69(Suppl 9):412-416.	Publikacja w języku japońskim (PMID: 22724239)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
41	(2011). [the (Prima) Study. Comparison of Clinical Effect of Trimetazidine Mr in Men and Women]. <i>Kardiologija</i> 51(6):11-15.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 21878064)
42	(2012). [Adherence of Patients with Stable Angina to Treatment with Trimetazidine Mr and Frequency of Emergency Medical Care: Results of the Effect Study]. <i>Kardiologija</i> 52(11):4-11.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 23237390)
43	(2012). [Efficacy of Ivabradine in Patients with Stable Angina and Comorbid Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. <i>Kardiologija</i> 52(1):15-19.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 22304347)
44	(2012). [Update Coronary Artery Disease: Important Progresses in Acute and Chronic Therapy]. <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> 154(5):58-60.	Nie jest to badanie randomizowane
45	(2013). Ivabradine Is Beautiful in Concurrent Acute Coronary Syndrome and Stroke. <i>International Journal of Cardiology</i> 163(2):e21-22.	List (PMID: 22995416)
46	Abad-Perez, D., B. Novella-Arribas, et al. (2013). Effect of Oral Nitrates on Pulse Pressure and Arterial Elasticity in Patients Aged over 65 Years with Refractory Isolated Systolic Hypertension: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. <i>Trials</i> 14:388.	Protokół badania; brak wyników
47	Abdullayev, R., A. B. Bakhshaliyev, et al. (2009). The Estimation of Ivabradine and Trimetazidine Combination Effectivity on Patients with Effort Angina. <i>Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal</i> 9(1):66-70.	Brak dostępu do pełnego tekstu
48	Aerts, A., P. Block, et al. (1998) - GBL Comparison of a Once Daily Isosorbide-5-Mononitrate Controlled Release Formulation Versus Isosorbide Dinitrate T.I.D. In Patients with Stable Angina. [Abstract]. <i>Acta Cardiologica</i> 53:75.	Abstrakt
49	Ageev, F. T., G. V. Makarova, et al. (2010). [the Efficacy and Safety of the Combination of -Blocker Bisoprolol and If Inhibitor I(F) Ivabradine in Patients with Stable Angina and Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. <i>Kardiologija</i> 47(8):22-26.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 18260911)
50	Aksoyek, S., M. Kabukcu, et al. (1996). Clinical Efficacy of Trimetazidine in Stable Angina Pectoris: A Double-Blind Placebo Controlled Study. <i>Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi</i> . 24:289-292.	Publikacja w języku tureckim
51	Almenar Bonet, L., J. V. Gimeno, et al. (1994). Prolonged Treatment with Nitrates in Patients with Stable Effort Angina. <i>Revista Latina de Cardiologia - Euroamericana</i> 15(5):139-144.	Publikacja w języku hiszpańskim
52	Almenar Bonet, L., V. Miro Palau, et al. (1992). Isosorbide 5-Mononitrate (Sustained Release) in Stable Effort Angina. <i>Revista Espanola de Cardiologia</i> 45(7):456-461.	Publikacja w języku hiszpańskim (PMID: 1439070)
53	Ayudhya, R. K., T. Yipintsoi, et al. (1990). Trimetazidine and Stable Angina a Double-Blind Trial. <i>Journal of the Medical Association of Thailand</i> 73(3):162-167.	Wyniki raportowano w postaci uniemożliwiającej przeprowadzenie porównania z wynikami dla ranolazyny
54	Bassan, M. (1994). The Antianginal Effect of Isosorbide Mononitrate. <i>American Journal of Cardiology</i> 74(1):103.	List (PMID: 8017298)
55	Belardinelli, R. and A. Purcaro (2001). Effects of Trimetazidine on the Contractile Response of Chronically Dysfunctional Myocardium to Low-Dose Dobutamine in Ischaemic Cardiomyopathy. <i>European Heart Journal</i> 22(23):2164-2170.	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia; nie oceniano punktów końcowych wymaganych w kryteriach włączenia
56	Bubnova, M., D. Aronov, et al. (2012). Clinical Efficacy and Tolerability of Modified Release Trimetazidine in Real Practice Settings (Russian Study Perspective). <i>Circulation</i> 125(19):e774.	Poster
57	Bubnova, M. G., D. M. Aronov, et al. (2012). Efficacy of Modified Release Trimetazidine in the Real Clinical Practice in the Russian Study "Perspective". <i>European Heart Journal</i> 33(Abstract Supplement):471.	Abstrakt
58	Butina, E. K., E. V. Kokurina, et al. (2002). [Decrease in the Sensitivity to the Anti-Ischemic Effect of Propranolol and Prospects for Correcting It in Patients with Stable Angina Pectoris]. <i>Terapevticheski arkhiv</i> 74(9):36-41.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 12418118)
59	Camm, A. J., J. Y. Heyzey, et al. (2006). Ivabradine Significantly Increases Heart Rate Variability Compared with Amlodipine in Patients with Chronic Stable Angina: A 3-Month Randomised Double-Blind Controlled Study. <i>European Heart Journal</i> 675.	Abstrakt

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
60	Carboni, G. P., M. L. Saltarocchi, et al. (1992). Combined Gallopamil and Isosorbide-5-Mononitrate in 'Mixed' Angina Pectoris. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 20(SUPPL. 7):S64-S70.	Liczba pacjentów <30
61	Cesar, L. A. M., W. Mathias Jr, et al. (2007). Trimetazidine to Reverse Ischemia in Patients with Class I or II Angina: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Dobutamine-Atropine Stress Echocardiography Study. <i>Coronary Artery Disease</i> 18(4):259-263.	Wyniki raportowano w postaci uniemożliwiającej ich porównanie z wynikami dla ranolazyny
62	Chaturvedi, A., Y. Singh, et al. (2013). - open-label follow-up badania bez randomizacji Comparison of the Efficacy and Tolerability of Ivabradine and Ranolazine in Patients of Chronic Stable Angina Pectoris. <i>Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics</i> 4(1): 33-38.	Przedłużona faza badania nierandomizowanego
63	Chazov, E. I., V. K. Lepakchin, et al. (2005). Trimetazidine in Angina Combination Therapy - the Tact Study: Trimetazidine Versus Conventional Treatment in Patients with Stable Angina Pectoris in a Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. <i>American Journal of Therapeutics</i> 12(1):35-42.	Brak informacji o zaślepieniu badania
64	Chekuldaeva, L. E., S. V. Obuhova, et al. (2012). The Problem of Interchangeability of Drug Products. Trimetazidine Is an Effective Treatment of Patients with Ischemic Heart Disease. <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i> 8(4):515-520.	Publikacja w języku rosyjskim
65	Chen, Y. D., L. K. Zhao, et al. (2010). [Evaluation of the Myocardial Protection of Trimetazidine During Percutaneous Coronary Intervention: A Multi-Center Randomized and Controlled Clinical Study]. <i>Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine]</i> 49(6):473-476.	Publikacja w języku chińskim (PMID: 20979731)
66	Cleophas, T. J. M., M. G. Niemeyer, et al. (1996). Nitrate-Induced Headache in Patients with Stable Angina Pectoris: Beneficial Effect of Starting on a Low Dosage. <i>American Journal of Therapeutics</i> 3(12):802-806.	Brak wyników dot. skuteczności dla etapu placebo
67	Cleophas, T. J. M., M. G. Niemeyer, et al. (1996). Nitrate-Induced Headache in Patients with Stable Angina Pectoris: Beneficial Effect of Starting on a Low Dosage. <i>Angiology</i> 47(7):679-684.	Brak wyników dot. skuteczności dla etapu placebo
68	De Vries, R. J. M., P. H. J. M. Dunselman, et al. (1994). Comparison between Felodipine and Isosorbide Mononitrate as Adjunct to Beta Blockade in Patients >65 Years of Age with Angina Pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> 74(12):1201-1206.	Wyniki raportowano w postaci uniemożliwiającej ich porównanie z wynikami dla ranolazyny
69	Detry, J. M., P. Sellier, et al. (1994). Trimetazidine: A New Concept in the Treatment of Angina Comparison with Propranolol in Patients with Stable Angina. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 37(3):279-288	Brak grupy placebo
70	Detry, J. M. R. and P. J. Leclercq (1995). Trimetazidine European Multicenter Study Versus Propranolol in Stable Angina Pectoris: Contribution of Holter Electrocardiographic Ambulatory Monitoring. <i>American Journal of Cardiology</i> 76(6):8B-11B.	Brak grupy placebo
71	Dominguez-Rodriguez, A., S. S. Fard, et al. (2009). Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ivabradine in Patients with Acute Coronary Syndrome: Effects of the If Current Inhibitor Ivabradine on Reduction of Inflammation Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome--Riviera Trial Study Design and Rationale. <i>Cardiovascular drugs and therapy</i> 23:243-247.	Brak wyników z badania
72	Dominguez-Rodriguez, A., L. Consuegra-Sanchez (2012). Anti-Inflammatory Effects of Ivabradine in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Pilot Study. <i>International Journal of Cardiology</i> 158(1):160-162.	List; brak wyników z badania
73	Eteiba, H., I. Hutton, et al. (1991). Acute and Chronic Effects of Once-Daily Isosorbide-5-Mononitrate on the Exercise Capacity of Patients with Angina Pectoris Treated with a Beta-Blocking Drug. <i>British Journal of Clinical Practice</i> 45(3):185-188.	Horyzont badania niezgodny z kryteriami włączenia
74	Fomin, I. V. and F. Valikulova (2009) – po rosyjsku; PMID: 19257859 [Antianginal Effect of Long-Term Use of Ivabradine in Patients with Ischemic Heart Disease and Diabetes in Ambulatory Conditions]. <i>Kardiologija</i> 9-15	Publikacja w języku rosyjskim
75	Fox, K. (2003). Ivabradine - a Selective and Specific If Inhibitor: Efficacy and Safety in Stable Angina. <i>European Heart Journal, Supplement</i> 5(G):G36-G45.	Horyzont badania niezgodny z kryteriami włączenia (faza podwójnie zaślepiona trwała 2 tyg.)

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
76	Fox, K., I. Ford, et al. (2013). Rationale, Design, and Baseline Characteristics of the Study Assessing the Morbidity-Mortality Benefits of the If Inhibitor Ivabradine in Patients with Coronary Artery Disease (Signify Trial): A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ivabradine in Patients with Stable Coronary Artery Disease without Clinical Heart Failure. <i>American Heart Journal</i> 166(4):654-661.e656.	Brak wyników z badania
77	George, J., I. Kitzis. (2003). Safety of Nitrate Withdrawal in Angina-Free and Hemodynamically Stable Patients with Coronary Artery Disease. <i>Chest</i> 124(5):1652-1657.	Badanie bez zaślepienia
78	Glezer, M. G. and R. T. Saigitov (2010). [Antianginal Efficacy and Tolerability of Ivabradine in the Therapy of Patients with Stable Angina: Results of the Control Study]. <i>Kardiologija</i> 50(11):65-75.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 21526568)
79	Hagel, J., T. Pasz, et al. (1990). Nisoldipine in Stable Angina. A Comparative Study Versus Sustained-Release Isosorbide Mononitrate. <i>Acta Therapeutica</i> 16(4):299-311.	Badanie bez zaślepienia; brak grupy placebo
80	Hall, R. and C. Chong (2001). A Double-Blind, Parallel-Group Study of Amlodipine Versus Long-Acting Nitrate in the Management of Elderly Patients with Stable Angina. <i>Cardiology</i> 96(2):72-77.	Porównanie z amlodypiną; brak grupy placebo
81	Hradec, J. (2010). Ivabradine in the Treatment of Ischemic Heart Disease - Results of the Beautiful Study. <i>Kardiologicka Revue</i> 12(1):33-37.	Publikacja w języku czeskim
82	Iskesen, I., O. Saribulbul, et al. (2006). Trimetazidine Reduces Oxidative Stress in Cardiac Surgery. <i>Circulation Journal</i> 70(9):1169-1173.	Liczba pacjentów <30
83	Jawad, E. and R. Arora (2008). Chronic Stable Angina Pectoris. <i>Disease-a-Month</i> 54(9):671-689.	Nie jest to badanie randomizowane
84	Jia, Z., F. Gu, et al. (1999). [Effect of Tongxinluo Capsule in Treating Variant Angina Pectoris Patients and Its Influence on Endothelial Function]. <i>Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi</i> 19(11):651-652.	Publikacja w języku chińskim (PMID: 11783154)
85	Jiang, S. Y., X. Fu, et al. (2003). The Anti-Anginal Effects and Safety of Trimetazidine in Old Patients with Stable Exertional Angina. <i>Journal of North China Coal Medical College</i> 683-684.	Brak dostępu do pełnego tekstu
86	Kalinina, E. V., I. A. Komissarova, et al. (2000). [Effects of Metabolic Therapy on Intracellular Level of Antioxidant System in Elderly Patients with Ischemic Heart Disease]. <i>Klinicheskaia meditsina</i> 78(1):40-43.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 10697374)
87	Kendall M.J. (1990). Long-Term Therapeutic Efficacy with Once-Daily Isosorbide-5-Mononitrate (Imdur). <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 15(3):169-185.	Przegląd
88	Koester, R., J. Kaehler, et al. (2010). Ivabradine in Combination with Beta-Blocker Therapy for the Treatment of Stable Angina Pectoris in Every Day Clinical Practice. <i>Clinical Research in Cardiology</i> 99(10):665-672.	Publikacja dot. badania REDUCTION (badanie bez zaślepienia)
89	Koester, R., J. Kaehler, et al. (2009). Ivabradine Reduces Angina Pectoris in Patients after Pci: A Subgroup Analysis from the Reduction-Study. <i>European Heart Journal</i> 30:453-454.	Publikacja dot. badania REDUCTION (badanie bez zaślepienia)
90	Koester, R., J. Kaehler, et al. (2010). Ivabradine Is Effective for the Treatment of Angina Pectoris in Combination with Calcium Channel Blockers and Nitrates. <i>European Heart Journal</i> 31:24.	Publikacja dot. badania REDUCTION (badanie bez zaślepienia)
91	Koester, R., J. Kaehler, et al. (2010). Ivabradine Reduces Angina Pectoris in Patients after Pci: Results from the Reduction-Study. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 55(10):A121.E1132.	Abstrakt
92	Koester, R., J. Kaehler, et al. (2011). Ivabradine for the Treatment of Stable Angina Pectoris in Octogenarians. <i>Clinical Research in Cardiology</i> 100(2):121-128.	Publikacja dot. badania REDUCTION (badanie bez zaślepienia)
93	22. Kolbel, F. and V. Bada (2003). - brak PT Trimetazidine in Geriatric Patients with Stable Angina Pectoris: The Tiger Study. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 57(10): 867-870.	Badanie bez zaślepienia
94	Kosheleva, N. A. and A. P. Rebrov (2010). [Dynamics of Structural Functional Parameters of Cardiovascular System in Patients with Stable Angina and Congestive Heart Failure Treated with Ivabradine for Six Months]. <i>Kardiologija</i> 50(9):34-40.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 21118164)
95	Koster, R., J. Kaehler, et al. (2009). Treatment of Stable Angina Pectoris by Ivabradine in Every Day Practice: The Reduction Study. <i>American Heart Journal</i> 158(4):e51-e57.	Publikacja dot. badania REDUCTION (badanie bez zaślepienia)
96	Koylan, N., A. K. Bilge, et al. (2004). Comparison of the Effects of Trimetazidine and Diltiazem on Exercise Performance in Patients with Coronary Heart Disease. The Turkish Trimetazidine Study (Tts). <i>Acta Cardiologica</i> 59(6):644-650.	Brak grupy placebo

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
97	Kutlu, R., M. E. Memetoglu, et al. (2013). Comparison of the Safety and Efficacy of Ivabradine and Nebivolol Mono- and Combination Therapies in the Treatment of Stable Angina Pectoris Patients with Left Ventricular Dysfunction. <i>Bangladesh Journal of Pharmacology</i> 8(3):283-291.	Nie jest to badanie randomizowane
98	Labrou, A., G. Giannoglou, et al. (2007). Trimetazidine Administration Minimizes Myocardial Damage and Improves Left Ventricular Function after Percutaneous Coronary Intervention. <i>American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions</i> 7(2):143-150.	Populacja pacjentów hospitalizowanych z powodu OZW; brak wyników dla punktów końcowych ocenianych w badaniach dla ranolazyny
99	Lai, C., E. Onnis, et al. (1991). [a New Anti-Ischemic Drug for the Treatment of Stable Effort Angina Pectoris: Nicorandil. Comparison with Placebo and Isosorbide-5-Mononitrate]. <i>Cardiologia (Rome, Italy)</i> 36(9):703-711.	Publikacja w języku włoskim (PMID: 1839369)
100	Lopatin, Y. L. and E. Dronova (2011). Beneficial Effects of Long-Term Trimetazidine Modified Release Therapy in Patients Having Undergone Percutaneous Coronary Intervention. <i>European Heart Journal</i> 32(SUPPL. 1):569.	Abstrakt
101	Lopatin, Y. M. and E. P. Dronova (2010). Beneficial Effects of Long-Term Trimetazidine Modified Release Therapy in Patients Having Undergone Coronary Artery Bypass Grafting. <i>European Heart Journal</i> 31:58.	Abstrakt
102	Lopatin, Y. M., O. V. Ilyukhin, et al. (2012). Long-Term Trimetazidine Modified Release Therapy Improves Prognosis in Post-Myocardial Infarction Patients with Angina Pectoris and Heart Failure. <i>European Heart Journal</i> 33:346-347.	Abstrakt
103	Lopez-Bescos, L., S. Filipova, et al. (2007). Long-Term Safety and Efficacy of Ivabradine in Patients with Chronic Stable Angina. <i>Cardiology</i> 108(4):387-396.	Brak grupy placebo
104	Lotto, A., M. Martini, et al. (1992). A Multicenter Clinical Study on the Efficacy and Tolerability of Isosorbide Mononitrate Vs Propranolol and Diltiazem Inin Patients with Chronic Stable Angina Pectoris. <i>G & B</i> 39-44.	Brak dostępu do pełnego tekstu
105	Maggi, G. C., C. Mazzola, et al. (1992). Isosorbide-5-Mononitrate (Multitab) in the Treatment of Patients with Angina Pectoris. Controlled Study Versus Slow Release Isosorbide-5-Mononitrate. <i>Archivio di Medicina Interna</i> 44(1):25-43.	Publikacja w języku włoskim
106	Manzo-Silberman, S. and O. Varenne (2008). Some Indications for Revascularization in Stable Angina: Outcome of the Courage (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) Study. <i>Medecine des Maladies Metaboliques</i> 2(3):248-251.	Publikacja nie dotyczy komparatora wskazanego w ramach PICO
107	Marmor, A., L. Reisin, et al. (1994). Diurnal Variation in Ischemic Threshold and Nitrate Efficacy in Patients with Stable Angina Pectoris. <i>American Journal of Noninvasive Cardiology</i> 8(6):373-380.	Horyzont badania niezgodny z kryteriami włączenia (3 tyg.)
108	Marmor, A., L. Reizin, et al. (1995). Differences in Ischemic Threshold and Nitrate Efficacy between Normotensive and Hypertensive Patients with Stable Angina Pectoris. <i>Hypertension Research - Clinical and Experimental</i> 18(2):119-124.	Horyzont badania niezgodny z kryteriami włączenia (3 tyg.)
109	Marquis, P., M. Le Gal, et al. (2001). Quality of Life in Angina Pectoris. Comparison of the Effects of Two Discontinuous Nitrate Treatments: Transdermal 10 Mg Nitroglycerine Patch (12 Hours) and Long-Acting Oral 40 Mg Isosorbide-5-Mononitrate (Once a Day). <i>Annales de Cardiologie et d'Angiologie</i> 50(6):340-350.	Brak grupy placebo (porównanie triazotanu z monoazotanem)
110	Martin Luengo, C., E. Nieto Ballesteros, et al. (1990). Modifications in Exercise Capacity and Ischemia Induced by an Oral Dose of 5-Isosorbide Mononitrate in Patients with Stable Angina Pectoris. <i>Anales de Medicina Interna</i> 7(1):24-27.	Publikacja w języku hiszpańskim
111	Martsevich, S., E. Semenova Iu, et al. (2005). [Selection of Therapy with Nitrates in Patients with Stable Effort Angina: Results of Comparative Study of Common Isosorbide Dinitrate and Long Acting Preparation of Isosorbide-5-Mononitrate]. <i>Kardiologiia</i> 45(11):42-45	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 16353064)
112	Marzilli, M. (2001). Trimetazidine: A Metabolic Agent for the Treatment of Stable Angina. <i>European Heart Journal, Supplement</i> 3(0):012-015.	Nie jest to badanie randomizowane
113	Melikian, N., B. De Bruyne, et al. (2008). The Pathophysiology and Clinical Course of the Normal Coronary Angina Syndrome (Cardiac Syndrome X). <i>Progress in Cardiovascular Diseases</i> 50(4):294-310.	Nie jest to badanie randomizowane
114	Monpère, C., M. Brochier, et al. (1990). Combination of Trimetazidine with Nifedipine in Effort Angina. <i>Cardiovascular drugs and therapy</i> 4:824-825.	Liczba pacjentów <30; horyzont czasowy badania niezgodny z kryteriami włączenia

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
115	Nalbantgil, S., A. Altintig, et al. (1999). The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina. <i>International Journal of Angiology</i> 8(1):40-43.	Nie jest to badanie randomizowane
116	Niemeyer, M. G., H. A. J. Kleinjans, et al. (1996). Comparison of Multiple-Dose and Once-Daily Nitrate Therapy in Patients with Stable Angina Pectoris: Effects on Quality-of-Life Indices. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> 57(12):927-936.	Brak grupy placebo; badanie self-control
117	Nordlander, R., M. Walter, et al. (1994). Once- Versus Twice-Daily Administration of Controlled-Release Isosorbide-5-Mononitrate 60 Mg in the Treatment of Stable Angina Pectoris. A Randomized, Double-Blind, Cross-over Study. <i>European Heart Journal</i> 15(1):108-113.	Horyzont czasowy niezgodny z kryteriami włączenia (leczenie trwające 2 tyg.)
118	Oganov, R. G., M. G. Glezer, et al. (2007). [Program for Detection of Patients with Ineffective Therapy with Beta-Adrenoblockers and Comparative Assessment of Efficacy of Addition of Trimetazidine Mb or Isosorbide Dinitrate in Stable Angina. Results of a Russian Study Parrallel]. <i>Kardiologija</i> 47(3):4-13.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 17506199)
119	Orsini, E., P. Marraccini, et al. (1992). Effects of Acute Administration of Isosorbide 5-Mononitrate in Patients with Exercise Induced Ischemia: A Double Blind, Randomized Trial. <Original> Efeitos Da Administracao Aguda Do Mononitrato-5 De Isossorbida Em Pacientes Com Isquemia Induzida Pelo Esforco: Um Teste Duplo-Cego Randomizado. <i>Rev Bras Med</i> 578-584	Brak dostępu do pełnego tekstu
120	Parker, J. O. (1991). Controlled Release Isosorbide-5-Mononitrate in Angina Pectoris: A Comparison with Standard Formulation Isosorbide Dinitrate. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 7(3):125-130.	Horyzont badania niezgodny z kryteriami włączenia (7 dni)
121	Petelina, T. I., L. I. Gapon, et al. (2005). [Clinical Efficacy of Combined Therapy with Enalapril + Trimetazidine in Patients with Hypertension Comorbid with Ischemic Heart Disease and Metabolic Disturbances]. <i>Terapevticheski arkhiv</i> 77(8):19-23	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 16206600)
122	Petelina, T. I., L. I. Gapon, et al. (2005). [Anti-Ischemic Efficacy of Combination of Trimetazidine with Enalapril in Patients with Stable Effort Angina and Metabolic Syndrome]. <i>Kardiologija</i> 45(8):17-22.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 16091635)
123	Poss, M., D. Racicot, et al. (1994). Isosorbide-5-Mononitrate in Angina Pectoris. <i>Annals of Internal Medicine</i> 121(7):547.	List (PMID: 8093205)
124	Rajagopal, J., C. B. Keshavamurthy, et al. (2011). Can Ivabradine, a Pure Sinus Node Inhibitor, Be Recommended in the Management of Acute Heart Failure Complicating Myocardial InfaRCTion? <i>European Heart Journal</i> 32: 340.	Abstrakt
125	Ruzylo, W., M. Tendra, et al. (2007). Antianginal Efficacy and Safety of Ivabradine Compared with Amlodipine in Patients with Stable Effort Angina Pectoris: A 3-Month Randomised, Double-Blind, Multicentre, Noninferiority Trial. <i>Drugs</i> 67(3):393-405.	Porównanie z amlodypiną; brak grupy placebo
126	San José Garagarza, J., J. Ruano Calvo, et al. (1992).[the Acute and Chronic Effects of 50 Mg of Isosorbide 5-Mononitrate with Delayed Action in Patients with Stable Angina of Effort]. <i>Revista Espanola de Cardiologia</i> 45(2):103-110.	Publikacja w języku hiszpańskim (PMID: 1561466)
127	33. Sansoy, V., M. Ozcan, et al. (1990). Efficacy of Isosorbide 5-Mononitrate in Patients with Stable Angina Pectoris: Acute Effect and Its Subsequent Attenuation. <i>Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi</i> 18(1):17-21+14-15.	Publikacja w języku tureckim
128	Schneeweiss, A., L. Reisin, et al. (1994). Isosorbide-5-Mononitrate in Angina Pectoris: Efficacy and Absence of Tolerance and Rebound with Eccentric Administration. <i>Cardiology</i> 84(SUPPL. 1):4-12.	Publikacja w języku włoskim (PMID: 8087823)
129	Seabra-Gomes, R., A. M. Aleixo, et al. (1990). Comparison of the Effects of a Controlled-Release Formulation of Isosorbide-5-Mononitrate and Conventional Isosorbide Dinitrate on Exercise Performance in Men with Stable Angina Pectoris. <i>American Journal of Cardiology</i> 65(20):1308-1312.	Horyzont czasowy niezgodny z kryteriami włączenia (leczenie trwające 2 tyg.)
130	Sellier, P., C. Harpey, et al. (1990). Acute Effects of Trimetazidine on Ergometric Parameters in Effort Angina. Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Cardiovascular Drugs and Therapy 4(Suppl 4):820-1.	Badanie dot. pojedynczej dawki leku (badanie single-dose)
131	Shavarov, A. A., G. K. Kiiakbaev, et al. (2013). [a Possibility to Interchange Heart Rate-Slowing Therapy with Ivabradine and Atenolol in Patients with Stable Angina Pectoris]. <i>Terapevticheski arkhiv</i> 85(4):77-83.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 23808298)
132	Sivri, N., G. Tekin, et al. (2012). Headache Response to Nitrate in Patients with Coronary Artery Disease and Systolic Heart Failure. <i>International Journal of Cardiology</i> 158(3):453-454.	List
133	Stark, G. (2006). Efficacy and Safety of If Current Inhibition: Clinical Results with Procortalan. <i>Journal fur Kardiologie</i> 13(SUPPL. A):8-9.	Nie jest to badanie randomizowane

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
134	Stark, G. (2007). Selective Heart Rate Reduction with Ivabradine: A New Therapeutic Approach in Antianginal Treatment of Stable Angina Pectoris. <i>Journal fur Kardiologie</i> 14(7-8):236-238.	Nie jest to badanie randomizowane
135	Surovtseva, M. V., N. A. Koziolova, et al. (2012). Assessment of the Changes in Blood Pressure Circadian Profile and Variability in Patients with Chronic Heart Failure and Arterial Hypertension During Combined Therapy Including Ivabradine. <i>Rational Pharmacotherapy in Cardiology</i> 8(5):661-666.	Publikacja w języku rosyjskim
136	Szwed, H., Z. Sadowski, et al. (1999). The Antiischemic Effects and Tolerability of Trimetazidine in Coronary Diabetic Patients. A Substudy from Trimpol-1. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> 13(3):217-222.	Nie jest to badanie randomizowane; brak grupy placebo
137	Tardif, J. C., I. Ford, et al. (2005). Efficacy of Ivabradine, a New Selective If Inhibitor, Compared with Atenolol in Patients with Chronic Stable Angina. <i>European Heart Journal</i> 26(23):2529-2536.	Porównanie z atenolem; brak grupy placebo
138	Tatarchenko, I. P., N. V. Pozdniakova, et al. (2008). Comparative Efficacy of Ivabradine and Atenolol in Correction of Clinical and Functional Parameters in Patients with Stable Effort Angina]. <i>Kardiologiia</i> 48(5):60-61.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 18537806)
139	Udaykumar, P., P. Adhikari, et al. (2003). Safety and Efficacy of Nicorandil in Chronic Stable Angina - a Double Blind Comparative Randomised Trial with Isosorbide Mononitrate. <i>Journal of Indian Academy of Clinical Medicine</i> 4(3):205-209.	Porównanie z nikorandilem; brak grupy placebo
140	Vatinian, S., S. Gurgenyanyan, et al. (2009). Efficacy of Combination Therapy Using Nebivolol and Trimetazidine in Patients with Isolated Systolic Hypertension and Stable Effort Angina [Abstract]. <i>European Heart Journal</i> 296.	Abstrakt
141	Yang, Y. and D. Q. Peng (2013). Effects of Ivabradine on Left Ventricular Function in Patients with Ischemic Heart Disease. <i>International Journal of Cardiology</i> 168(5):5050-5051.	List
142	Yasky, J., E. Ontanilla, et al. (1991). Evaluation of the Antianginal Effect of Isosorbide-5-Mononitrate in Patients with Chronic Stable Angina Pectoris. <i>Cardiology</i> 79(Suppl 2):27-30.	Wyniki raportowano w postaci uniemożliwiającej ich porównanie z wynikami dla ranolazyny
143	Zhiliaev, E. V., T. V. Urzhumova, et al. (2000). [Clinical Aspects of Trimetazidine (Preductal) Administration as an Antianginal Drug]. <i>Terapevticheski arkhiv</i> 72(8):20-23.	Publikacja w języku rosyjskim (PMID: 11019420)
144	Zhong, L. H., Y. H. Ai, et al. (2004). Curative Effect of Trimetazidine on Ischemic Heart Disease with Angina Pectoris. <i>Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy</i> 2:146-147.	Brak dostępu do pełnego tekstu
145	Zwinderman, A. H., T. J. Cleophas, et al. (1999). Comparison of 50-Mg and 100-Mg Sustained-Release Isosorbide Mononitrate in the Treatment of Stable Angina Pectoris: Effects on Quality-of-Life Indices. <i>Angiology</i> 50(12):963-969.	Nie jest to badanie randomizowane
146	Zwinderman, A. H., T. J. M. Cleophas, et al. (1998). Comparison of 50-Mg and 100-Mg Sustained-Release Isosorbide Mononitrate in the Treatment of Stable Angina Pectoris: Effects on Quality-of-Life Indices. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> 59(7):511-519.	Nie jest to badanie randomizowane

20 Aneks 7. Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:


- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

21 Aneks 8. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	Rozdz. 2	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Rozdz. 3	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Rozdz. 4.2	
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	Rozdz. 4.2.3	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,		
metodyki badań?			
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	Rozdz. 6.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,		
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	Por. rozdz. 9	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Por. rozdz. 18.2	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Por. rozdz. 17.1	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	Por. rozdz. 6	Tak
charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:			

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Por. rozdz. 6.2	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	Por. rozdz. 9 i 10	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Por. rozdz. 16	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	Por. rozdz. 9.1.1	Tak
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Rozdz. 18, Piśmiennictwo	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	Tak

Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	14
Tab. 2. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [1].	25
Tab. 3. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	31
Tab. 4. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. I).....	33
Tab. 5. Wiarygodność opracowań wtórnych włączonych do przeglądu (cz. II).....	34
Tab. 6. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – ranolazyna.....	42
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. I).	44
Tab. 8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. II).....	47
Tab. 9. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny.....	48
Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. I).	51
Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. II).	53
Tab. 12. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny (cz. III).....	55
Tab. 13. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny.....	57
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla ranolazyny: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	60
Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTM [1].	66
Tab. 16. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – komparatory.....	70
Tab. 17. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów (cz. I).	73
Tab. 18. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów (cz. II).....	77
Tab. 19. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów.....	79
Tab. 20. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – iwabradyna.....	83
Tab. 21. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – monoazotan izosorbidu.	85
Tab. 22. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. I).	86
Tab. 23. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. II).....	87
Tab. 24. Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – trimetazydyna (cz. III).	88

Tab. 25. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów.....	90
Tab. 26. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego dla komparatorów: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	94
Tab. 27. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.	100
Tab. 28. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.	101
Tab. 29. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon lub hospitalizacja z przyczyn sercowo-naczyniowych.	101
Tab. 30. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa.	102
Tab. 31. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: punkty końcowe związane z układem sercowo-naczyniowym.....	106
Tab. 32. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania CARISA.....	108
Tab. 33. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania ERICA.	109
Tab. 34. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki z badania TERISA.....	110
Tab. 35. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Średnia różnic – metaanaliza.....	110
Tab. 36. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania CARISA.	111
Tab. 37. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	112
Tab. 38. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania ERICA.....	112
Tab. 39. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Wyniki z badania TERISA.	113
Tab. 40. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny. Średnia różnic – metaanaliza.....	114
Tab. 41. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.....	115
Tab. 42. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	115
Tab. 43. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s). Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.....	115
Tab. 44. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.....	116
Tab. 45. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	116
Tab. 46. Skuteczność ranolazyny w porównaniu do placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.	117
Tab. 47. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	117
Tab. 48. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia bólu dławicowego (s). Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.....	118

Tab. 49. Skuteczność ranolazyny w porównaniu do placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.	118
Tab. 50. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	118
Tab. 51. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA.....	119
Tab. 52. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.....	120
Tab. 53. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s). Średnia różnic – wyniki z badania MERLIN-TIMI36.....	120
Tab. 54. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: średni czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s). Wyniki z badania Villano 2013.....	121
Tab. 55. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA.....	121
Tab. 56. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania CARISA, dawki połączone.	121
Tab. 57. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ, częstość występowania dolegliwości dławicowych. Wyniki z badania ERICA.....	122
Tab. 58. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Mehta 2011.....	122
Tab. 59. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania MERLIN-TIMI36.	123
Tab. 60. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Villano 2013.	123
Tab. 61. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz EuroQoL VAS. Wyniki z badania Villano 2013.....	124
Tab. 62. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, kwestionariusz SF-36. Wyniki z badania TERISA.....	124
Tab. 63. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: jakość życia, skala PGIC. Wyniki z badania TERISA.	125
Tab. 64. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: jakość życia, kwestionariusz SAQ. Wyniki z badania Villano 2013.	126
Tab. 65. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: jakość życia, kwestionariusz EuroQoL VAS. Wyniki z badania Villano 2013.	127
Tab. 66. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny.....	128
Tab. 67. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	129
Tab. 68. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: hospitalizacja z powodu niewydolności serca.....	129
Tab. 69. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.....	130
Tab. 70. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.....	130

Tab. 71. Skuteczność iwabradyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania ASSOCIATE.	131
Tab. 72. Skuteczność monoazotanu izosorbidu w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki z badania Chrysant 1993.....	132
Tab. 73. Skuteczność monoazotanu izosorbidu w porównaniu z placebo: czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki z badania Chrysant 1993.....	133
Tab. 74. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami).....	134
Tab. 75. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny (różnica pomiędzy średnimi zmianami).....	136
Tab. 76. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).....	138
Tab. 77. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Wyniki z badania VASCO, dawki połączone.	138
Tab. 78. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).....	139
Tab. 79. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).....	140
Tab. 80. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).....	141
Tab. 81. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami).....	142
Tab. 82. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Wyniki z badania VASCO, dawki połączone.....	143
Tab. 83. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi).....	145
Tab. 84. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: jakość życia, skala VAS. Wyniki z badania Vitale 2004.....	146
Tab. 85. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z dowolnej przyczyny. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.	147
Tab. 86. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z dowolnej przyczyny. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.	148
Tab. 87. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.....	148
Tab. 88. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.....	149
Tab. 89. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Miara efektu: iloraz szans. Wyniki porównania pośredniego.	149
Tab. 90. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Miara efektu: różnica ryzyka. Wyniki porównania pośredniego.	150
Tab. 91. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	150
Tab. 92. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	151

Tab. 93. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	151
Tab. 94. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	151
Tab. 95. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	152
Tab. 96. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z iwabradyną: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	152
Tab. 97. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z monoazotanem izosorbidu: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	153
Tab. 98. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z monoazotanem izosorbidu: całkowity czas na bieżni (s), pomiar „peak”. Wyniki porównania pośredniego.....	154
Tab. 99. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: liczba ataków bólu dławicowego. Wyniki porównania pośredniego.....	155
Tab. 100. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: zużycie nitrogliceryny. Wyniki porównania pośredniego.....	156
Tab. 101. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	156
Tab. 102. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas na bieżni (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	157
Tab. 103. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	157
Tab. 104. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia bólu dławicowego (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	158
Tab. 105. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	158
Tab. 106. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG (s), pomiar „trough”. Wyniki porównania pośredniego.....	159
Tab. 107. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z trimetazydyną: jakość życia. Wyniki porównania pośredniego.....	159
Tab. 108. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – ciężkie zdarzenia niepożądane.....	160
Tab. 109. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – zdarzenia niepożądane ogółem.....	161
Tab. 110. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane.....	163
Tab. 111. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – ból głowy.....	165
Tab. 112. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu do placebo – zawroty głowy.....	166
Tab. 113. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – nudności.....	168
Tab. 114. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – omdlenia.....	170
Tab. 115. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo – zaparcia.....	172
Tab. 116. Bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu do placebo – inne zdarzenia niepożądane.....	175
Tab. 117. Podsumowanie zdarzeń niepożądanych (częstość $\geq 4\%$) raportowanych w trakcie programu ROLE.....	194


Tab. 118. Wyniki Rich 2007 – bezpieczeństwo ranolazyny w porównaniu z placebo. Wyniki łączne z badania CARISA i ERICA. Podział ze względu na wiek.....	195
Tab. 119. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.	197
Tab. 120. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.	198
Tab. 121. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 12.02.2014 r.....	199
Tab. 122. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 30.01.2014 r.	200
Tab. 123. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 31.01.2014 r.	201
Tab. 124. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 31.01.2014 r.....	202
Tab. 125. Opracowania wtórne włączone do raportu.	203
Tab. 126. Badania pierwotne włączone do raportu.....	203
Tab. 127. Badania pierwotne włączone do raportu.....	206
Tab. 128. Opracowania wtórne wykluczone z raportu.	208
Tab. 129. Badania pierwotne wykluczone z raportu.....	212
Tab. 130. Badania pierwotne wykluczone z raportu.....	213

Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania.	29
Ryc. 2. Selekcja badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.	69
Ryc. 3. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.	98
Ryc. 4. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.	99
Ryc. 5. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.	99
Ryc. 6. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zgon z dowolnej przyczyny. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.	99
Ryc. 7. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.	102
Ryc. 8. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.	102
Ryc. 9. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.	103
Ryc. 10. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: nagła śmierć sercowa. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.	103
Ryc. 11. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.	104
Ryc. 12. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.	104
Ryc. 13. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.	105
Ryc. 14. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: zawał mięśnia sercowego. Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.	105
Ryc. 15. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Metaanaliza wyników.	111
Ryc. 16. Skuteczność ranolazyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego. Metaanaliza wyników.	114
Ryc. 17. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: liczba ataków bólu dławicowego (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.	135
Ryc. 18. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: zużycie nitrogliceryny (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.	137
Ryc. 19. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas na bieżni, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.	139
Ryc. 20. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.	141
Ryc. 21. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia bólu dławicowego, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi). Metaanaliza wyników.	142

Ryc. 22. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy średnimi zmianami). Metaanaliza wyników.....	144
Ryc. 23. Skuteczność trimetazydyny w porównaniu z placebo: czas do wystąpienia niedokrwienia monitorowanego EKG, pomiar „trough” (różnica pomiędzy wartościami końcowymi). Metaanaliza wyników.....	145
Ryc. 24. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: iloraz szans.....	162
Ryc. 25. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zdarzenia niepożądane ogółem. Miara wyników: różnica ryzyka.....	163
Ryc. 26. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: iloraz szans.....	164
Ryc. 27. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: wycofanie z badania ze względu na zdarzenia niepożądane. Miara wyników: różnica ryzyka.....	164
Ryc. 28. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: iloraz szans.....	165
Ryc. 29. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: ból głowy. Miara wyników: różnica ryzyka.....	166
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyników: iloraz szans.....	167
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zawroty głowy. Miara wyników: różnica ryzyka.....	168
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: nudności. Miara wyników: iloraz szans.....	169
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: nudności. Miara wyników: różnica ryzyka.....	170
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: omdlenia. Miara wyników: iloraz szans.....	171
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: omdlenia. Miara wyników: różnica ryzyka.....	172
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zaparcia. Miara wyników: iloraz szans.....	173
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa ranolazyny w porównaniu z placebo: zaparcia. Miara wyników: różnica ryzyka.....	174

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
2. Altman D.G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal* 317(7168):1309–1312;
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ranexa®;
4. DrugLib, Ranexa®, <http://www.druglib.com/reported-side-effects/ranexa>; ostatni dostęp: 2014.03.18;
5. Eksperti Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego do spraw postępowania w stabilnej dławicy piersiowej (2006). Wytyczne postępowania w stabilnej dławicy piersiowej. *Kardiologia* 64(8):823-880;
6. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Ranexa®, <http://www.adrreports.eu/dashboards/20140202/product/RANEXA.pdf>; ostatni dostęp: 2014.03.14;
7. Food and Drug Administration, Ranexa®, <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm229433.htm>; ostatni dostęp: 2014.03.13;
8. Frycz-Kurek A.M., Buchta P., et al. (2008). Stabilna choroba wieńcowa - epidemiologia, diagnostyka, wybór postępowania. *Choroby Serca i Naczyń* 5(3):125-133;
9. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
- 
11. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;