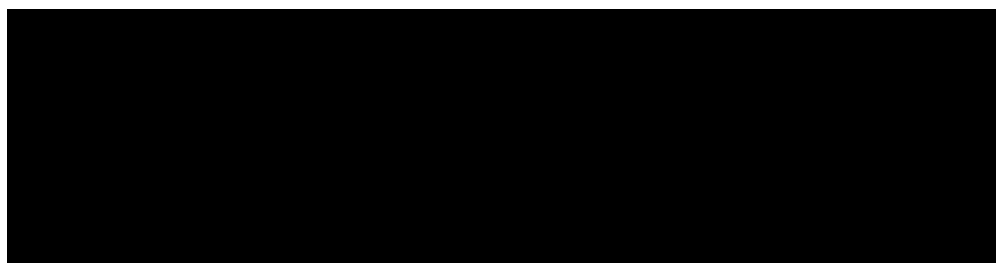


Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrej zespołów wieńcowych

Analiza efektywności klinicznej



Warszawa
listopad 2013

[Redacted]

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

[Redacted]

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Streszczenie

Analiza problemu

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) oraz ich konsekwencje są główną przyczyną zgonów na świecie. Pomimo postępu w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych, jaki dokonał się w ciągu ostatniej dekady, pacjenci ciągle narażeni są na wysokie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po ostrym okresie – szacuje się, że w ciągu 12 miesięcy od wystąpienia OZW umiera około 15% pacjentów.

W leczeniu STEMI wytyczne European Society of Cardiology z 2012 roku dotyczące rewaskularyzacji zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie lub 250 mg (max. 500 mg) i.v., a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej), w zależności od dostępności leku. Klopidoogrel w dawce wysycającej 600 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę jest zalecany jedynie w przypadku, w którym tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne. W leczeniu NSTE-ACS wytyczne ESC z 2011 r. zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej), w zależności od dostępności leku. Klopidoogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę, jest zalecany tylko w przypadku, gdy chorzy nie mogą otrzymać tikagreloru lub prasugrelu. Przy czym tikagrelor w odróżnieniu od prasugrelu może być stosowany niezależnie od przyjętej strategii leczenia (zachowawczej czy inwazyjnej), przed koronarografią, u pacjentów u których podano wcześniej klopidoogrel (np. w karetkce) a także niezależnie od masy ciała i wieku.

Tikagrelor, jedyny przedstawiciel nowej grupy leków o nazwie cyklopentylotriazolopirymidyny, jest bezpośrednio działającym, selektywnym antagonistą receptora P2Y₁₂, który powoduje odwracalną inhibicję indukowanej przez ADP agregacji płytek. Tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest wskazany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

Istnieje kilka głównych czynników predykcyjnych, definiujących niekorzystne rokowania pacjentów z OZW. Jednym z najgorzej rokujących czynników, jest eGFR przy przyjęciu <60 ml/min. Zgodnie z danymi polskiego rejestru OZW, roczna śmiertelność pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min (24,77%) jest ponad 3-krotnie wyższa niż wśród pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min (7,54%) - dla UA, NSTEMI i STEMI, wynosi odpowiednio (eGFR<60 vs >60) 11,68% vs 4,52%, 29,47% vs 10,46% i 33,88% vs 8,39%.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru (Brilique®) stosowanego w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub zuniesieniem odcinka ST [STEMI]).

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach Medline, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz agencjach odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Wyniki

Do przeglądu włączono 37 prac opisujących 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące tikagreloru (PLATO i DISPERSE-2), w których komparatorem był kłopidogrel. Główne dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z dużego, randomizowanego badania PLATO, które objęło 18 624 chorych z ostrymi zespołami wieńcowymi (zarówno STEMI, NSTEMI, jak i niestabilną dławicą piersiową). W badaniu porównano tikagrelor z kłopidogrelem w czasie 12-miesięcznej obserwacji. Jakość badania PLATO była bardzo dobra – 5 punktów w skali Jadad.

W subpopulacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru występował istotnie rzadziej w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem w porównaniu do grupy chorych leczonych kłopidogrelem: HR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93), NNT=21 lub HR=0,71 (95% CI: 0,59; 0,86), NNT=17 w zależności od przyjętej metody szacowania klirensu (odpowiednio Cockcroft-Gault i MDRD).

Tikagrelor był również istotnie statystycznie bardziej skuteczny od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka zgonu z każdej przyczyn - HR=0,72 (95%CI: 0,58; 0,89), NNT=25 lub HR=0,64 (95%CI: 0,50; 0,81), NNT=19 w zależności od przyjętej metody szacowania klirensu (odpowiednio Cockcroft-Gault i MDRD).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że w subpopulacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym do terapii kłopidogrelem ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich krwawień zgodnie z kryteriami badania – HR=1,07 (0,88; 1,30) lub HR=1,08 (0,87; 1,34) w zależności od przyjętej metody szacowania klirensu (odpowiednio Cockcroft-Gault i MDRD);
- ciężkich krwawień zgodnie z kryteriami badania zakończonych zgonem – HR=0,48 (0,15; 1,54)
- ciężkich lub niewielkich krwawień według kryteriów TIMI – HR=1,08 (0,88; 1,31);

- ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG zgodnie z kryteriami badania – HR=1,28 (0,97; 1,68);
- ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG według kryteriów TIMI – HR=1,28 (0,88; 1,85);
- krwawień śródczaszkowych – HR=1,79 (0,43; 7,51)

Analiza bezpieczeństwa wykazała również, że w subpopulacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min terapia tikagrelorom związana była z istotnie wyższym statystycznie w porównaniu do terapii kłopidogrelem ryzykiem wystąpienia:

- ciężkich lub niewielkich krwawień według kryteriów badania – HR=1,19 (95%CI: 1,01; 1,40);
- duszności – HR=1,54 (1,27; 1,88).

Analiza danych dotyczących skuteczności w całej populacji objętej badaniem PLATO (populacja pacjentów z STEMI, NSTEMI i UA) wykazała, że terapia tikagrelorom była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka złożonych punktów końcowych zdefiniowanych jako:

- pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar, RR=0,85 (95%CI: 0,78; 0,92); NNT=60,
- drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca lub udar, RR=0,84 (95%CI: 0,77; 0,92); NNT=55,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienno lub inne zdarzenia zakrzepowe, RR=0,88 (95%CI: 0,82; 0,95); NNT=54.

Terapia tikagrelorom związana była z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia takich punktów końcowych, jak:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, RR=0,80 (95%CI: 0,69; 0,91); NNT=103,
- zgon z każdej przyczyny, RR=0,78 (95%CI: 0,69; 0,89); NNT=85,
- zawał serca, RR=0,85 (95%CI: 0,75; 0,95); NNT=102.

Analiza nie wykazała istotnej różnicy w redukcji ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyny innej niż naczyniowa, udaru, przejściowego ataku niedokrwienno, nawrotu niedokrwienia i ciężkiego niedokrwienia, a także innych zdarzeń zakrzepowych w populacji pacjentów przyjmujących tikagrelor w porównaniu z populacją pacjentów przyjmujących kłopidogrel.

Analiza bezpieczeństwa tikagreloru w terapii ostrych zespołów wieńcowych wykazała istotnie mniejsze w porównaniu do terapii kłopidogrelem ryzyko wystąpienia krwawień nieśródczaszkowych zakończonych zgonem, RR=0,43 (95%CI: 0,20; 0,93), przy czym należy podkreślić niską częstość tych zdarzeń (NNT=762).

Nie było istotnych różnic w ryzyku wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak:

- krwawienia ciężkie, określane zarówno według kryteriów badania, jak i kryteriów TIMI,
- krwawienia ciężkie lub niewielkie oceniane według kryteriów TIMI,
- krwawienia wymagające transfuzji erytrocytów,
- krwawienia zagrażające życiu lub zakończone zgonem,

- krwawienia związane z zabiegiem CABG, oceniane zarówno według kryteriów badania, jak i TIMI.

Nie było istotnych różnic pomiędzy terapią tikagrelorem i kłopidogrelem w częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z bradykardią, takich jak wszczepienie rozrusznika, bradykardia, omdlenie czy blok serca.

Terapia tikagrelorem wiązała się z istotnie większym ryzykiem krwawień śródczaszkowych zakończonych zgonem, RR=10,94 (95%CI: 1,41; 84,73), przy czym należy podkreślić, że zdarzenia takie wystąpiły z niewielką częstością (0,1%) – wartość NNT=924.

Terapia tikagrelorem w stosunku do terapii kłopidogrelem wiązała się z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia takich zdarzeń niepożądanych, jak:

- ciężkie krwawienia niezwiązane z CABG, oceniane według kryteriów badania i TIMI, odpowiednio RR=1,18 (95%CI: 1,01; 1,37) i RR=1,24 (95%CI: 1,02; 1,51),
- ciężkie lub niewielkie krwawienia oceniane według kryteriów badania – RR=1,10 (95%CI: 1,02; 1,18),
- duszność, w tym także i duszność prowadząca do przerwania badania, odpowiednio RR=1,75 (95%CI: 1,61; 1,91) i RR=6,04 (95%CI: 3,36; 10,86), przy czym należy podkreślić niską częstość tych zdarzeń (odpowiednio 13,8% vs 7,8% oraz 0,9% vs 0,1%).

W grupie tikagreloru średnia ocena jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL) po 12 miesiącach od wypisu ze szpitala wyniosła 0,840, podczas gdy w grupie kłopidogrelu wynik ten wynosił 0,832. Różnica między grupami wynosiła 0,0081 i była istotna statystycznie (p=0,046).

Wnioski

Wykonana analiza wskazuje na istotną klinicznie przewagę tikagreloru w stosunku do kłopidogrelu w zakresie skuteczności leczenia przy jednoczesnym akceptowalnym profilu bezpieczeństwa terapii tikagrelorem.

Spis treści

Streszczenie	3
Spis treści	7
Skróty i akronimy	14
1 Analiza problemu decyzyjnego	16
1.1 Populacja	16
1.1.1 Patogeneza i etiologia	16
1.1.2 Epidemiologia	17
1.1.3 Przebieg choroby	24
1.1.4 Rozpoznanie i diagnostyka	24
1.1.5 Czynniki predykcyjne wpływające na wyniki leczenia OZW	26
1.1.5.1 Płeć	26
1.1.5.2 Masa ciała	28
1.1.5.3 Wiek	28
1.1.5.4 Cukrzyca	30
1.1.5.5 Niewydolność nerek	33
1.1.5.6 Niewydolność serca	36
1.1.6 Leczenie przeciwplatekcyjne OZW	38
1.1.6.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego	38
1.1.6.2 Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI)	39
1.1.6.3 Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)	41
1.1.6.4 Zalecenia American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) dotyczące leczenia pacjentów z OZW	42
1.1.6.5 Pozostałe wytyczne stosowania leków przeciwplatekcyjnych w ostrych zespołach wieńcowych	44
1.1.6.6 Charakterystyka leków przeciwplatekcyjnych	50
1.1.6.6.1 Leki hamujące aktywność cyklooksygenazy (COX-1)	50
1.1.6.6.2 Antagoniści platekcyjnego receptora glikoproteiny IIb/IIIa	50
1.1.6.6.3 Antagoniści receptora P2Y ₁₂ : tienopirydyny i cyklopentylotriazolopirymidyny (analogi ATP)	50

1.2	Interwencja.....	52
1.2.1	Tikagrelor.....	52
1.2.2	Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych.....	54
1.3	Komparatory.....	63
1.3.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	63
1.3.2	Klopidogrel.....	70
1.3.3	Status finansowania.....	72
1.4	Oceniane punkty końcowe.....	75
2	Cel pracy	77
2.1	Uzasadnienie doboru populacji	78
3	Metodyka.....	81
3.1	Metody poszukiwania badań klinicznych	81
3.1.1	Strategia.....	81
3.1.2	Kryteria włączenia do opracowania.....	82
3.1.3	Kryteria wykluczenia z opracowania.....	83
3.1.4	Strategia ekstrakcji danych	83
3.1.5	Ocena jakości badań klinicznych.....	83
3.2	Strategia analizy badań	84
3.2.1	Skuteczność leczenia.....	84
3.2.2	Bezpieczeństwo leczenia	84
4	Wyniki	85
4.1	Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych	85
4.2	Jakość dostępnych badań pierwotnych.....	87
5	Badania wtórne	89
5.1	Biondi-Zoccai 2010	89
5.2	Bellemain 2010.....	91
5.3	Anderson 2010.....	98
5.4	Quinlan 2011.....	98
5.5	Deeks 2011	99
5.6	Navarese 2011.....	100

5.7 Aradi 2013.....	100
6 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań 102	
6.1.1 PLATO	102
6.1.2 DISPERSE-2	103
7 Analiza wyników badań pierwotnych.....105	
7.1 Skuteczność leczenia	105
7.1.1 Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar	105
7.1.1.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	105
7.1.1.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	105
7.1.1.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	106
7.1.1.4 Podgrupa pacjentów z UA lub NSTEMI.....	106
7.1.1.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	107
7.1.1.6 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	108
7.1.1.7 Podgrupa pacjentów po CABG	108
7.1.1.8 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.....	108
7.1.1.9 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.....	109
7.1.1.10 Podgrupa pacjentów z cukrzycą	110
7.1.1.11 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy	110
7.1.1.12 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	110
7.1.1.13 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	111
7.1.2 Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar.....	111
7.1.2.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	111
7.1.2.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	112
7.1.2.3 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	112
7.1.3 Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca 113	
7.1.3.1 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	113
7.1.4 Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe 113	



7.1.4.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	113
7.1.4.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	114
7.1.4.3	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	114
7.1.4.4	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	115
7.1.5	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	115
7.1.5.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	115
7.1.5.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	115
7.1.5.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	116
7.1.5.4	Podgrupa pacjentów z UA i/lub NSTEMI	117
7.1.5.5	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	117
7.1.5.6	Podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze	118
7.1.5.7	Podgrupa pacjentów po CABG	118
7.1.5.8	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	118
7.1.5.9	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	119
7.1.6	Zgon z każdej przyczyny.....	119
7.1.6.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	119
7.1.6.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	120
7.1.6.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	120
7.1.6.4	Podgrupa pacjentów z UA i/lub NSTEMI	121
7.1.6.5	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	121
7.1.6.6	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	122
7.1.6.7	Podgrupa pacjentów po CABG	122
7.1.6.8	Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.....	123
7.1.6.9	Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.....	123
7.1.6.10	Podgrupa pacjentów z cukrzycą	124
7.1.6.11	Podgrupa pacjentów bez cukrzycy	124
7.1.6.12	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	125
7.1.6.13	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	125
7.1.7	Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa.....	126
7.1.7.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	126
7.1.7.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	126

7.1.7.3	Podgrupa pacjentów z UA i/lub NSTEMI	126
7.1.7.4	Populacja pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	127
7.1.7.5	Podgrupa pacjentów po CABG	127
7.1.8	Zawał serca.....	128
7.1.8.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	128
7.1.8.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	128
7.1.8.3	Populacja pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	129
7.1.8.4	Podgrupa pacjentów z UA i/lub NSTEMI	129
7.1.8.5	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	130
7.1.8.6	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	130
7.1.8.7	Podgrupa pacjentów po CABG	131
7.1.8.8	Podgrupa pacjentów z cukrzycą	131
7.1.8.9	Podgrupa pacjentów bez cukrzycy	131
7.1.8.10	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	132
7.1.8.11	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	132
7.1.9	Udar	132
7.1.9.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	132
7.1.9.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	133
7.1.9.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	133
7.1.9.4	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	134
7.1.9.5	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze	135
7.1.9.6	Podgrupa pacjentów po CABG	135
7.1.9.7	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	135
7.1.9.8	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	136
7.1.10	Nawrót ciężkiego niedokrwienia	136
7.1.10.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	136
7.1.10.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	137
7.1.10.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	137
7.1.11	Nawrót niedokrwienia.....	138
7.1.11.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	138
7.1.11.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	138

7.1.11.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)	139
7.1.12	Przejściowy epizod niedokrwienny.....	139
7.1.12.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	139
7.1.12.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	140
7.1.13	Inne zdarzenie zakrzepowe	140
7.1.13.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	140
7.1.13.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	140
7.1.14	Zakrzepica w stencie	141
7.1.14.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI.....	141
7.1.14.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	141
7.1.14.3	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne	142
7.1.14.4	Podgrupa pacjentów z cukrzycą	144
7.1.14.5	Podgrupa pacjentów bez cukrzycy	144
7.1.14.6	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	144
7.1.14.7	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	145
7.2	Bezpieczeństwo leczenia	145
7.2.1	Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI	145
7.2.2	Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	149
7.2.3	Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa).....	151
7.2.4	Podgrupa pacjentów z UA i/lub NSTEMI	153
7.2.5	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	153
7.2.6	Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.....	156
7.2.7	Podgrupa pacjentów po CABG	159
7.2.8	Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min	161
7.2.9	Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min	162
7.2.10	Podgrupa pacjentów z cukrzycą.....	163
7.2.11	Podgrupa pacjentów bez cukrzycy.....	164
7.2.12	Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat	165
7.2.13	Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat	166
7.3	Jakość życia.....	166
8	Dyskusja i ograniczenia.....	168

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki.....	168
8.2 Zidentyfikowane ograniczenia.....	179
8.3 Wyniki innych analiz	181
8.4 Siła dowodów	184
9 Podsumowanie i wnioski.....	185
Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych.....	190
Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	194
Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania.....	202
Aneks 4. Ocena jakości badań	205
Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne	207
Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania	210
Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań	211
Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności tikagreloru w leczeniu zespołów wieńcowych (GRADE)	213
Aneks 9. Skala JADAD	221
Aneks 10. Skala TIMI	222
Aneks 11. Kryteria oceny według GRADE	223
Aneks 12. Klasy zaleceń i poziomy wiarygodności wytycznych	225
Aneks 13. Badania w toku	226
Aneks 14. Kontrolowane badania wykluczone z analizy.....	227
Aneks 15. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych	231
Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA.....	233
Spis tabel.....	236
Spis rycin	243
Piśmiennictwo	244

Skróty i akronimy

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ASA	Kwas acetylosalicylowy (ang. acetylsalicylic acid)
BMS	Stent metalowy (ang. bare-metal stent)
CABG	Pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. coronary artery bypass graft)
ChNS	Choroba niedokrwienna serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CRP	Białko C-reaktywne
DAPT	Doustna przeciwplateletowa terapia skojarzona (ang. <i>dual (oral) antiplatelet therapy</i>)
DES	Stent uwalniający lek (ang. drug-eluting stent)
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
eGFR	szacunkowy wskaźnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. European Society of Cardiology)
FDA	Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości
hsCRP	Białko C-reaktywne o wysokiej czułości
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i>)
LDL	Lipoproteina o niskiej gęstości
MACE	Duże sercowe zdarzenia niepożądane (ang. Major Adverse Cardiac Events)
MI	Zawał mięśnia sercowego (ang. myocardial infarction)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania punktu końcowego (ang. Number-needed-to-treat)
NSTE-ACS	Ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation acute coronary syndrome)
NSTEMI	Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (ang. non-ST-segment elevation myocardial infarction)

NYHA	New York Heart Association
OZW	Ostre zespoły wieńcowe
PChD	Przewlekła Choroba Nerek (niewydolność nerek)
PCI	Przeżytkowa interwencja wieńcowa (ang. percutaneous coronary intervention)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation – klasyfikacja ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych
STEMI	Zawał serca z uniesieniem odcinka ST (ang. ST elevation myocardial infarction)
TC	Cholesterol całkowity
TG	Trójglicerydy
TIA	Przemijający atak niedokrwienny (ang. transient ischemic attack)
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
UA	Niestabilna dławica piersiowa (ang. unstable angina)
VLDL	Lipoproteina o bardzo niskiej gęstości
WMD	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i>)

1 Analiza problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO w odniesieniu do zastosowania leku Brilique® (tikagrelor) we wskazaniu: u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowych (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

1.1 Populacja

Ostre zespoły wieńcowe (OZW, ang. ACS) obejmują ciężkie schorzenia sercowo-naczyniowe powstałe w wyniku powikłań miażdżycy. Do OZW zalicza się niestabilną dławicę piersiową (UA), zawał serca pełnościenny z uniesieniem odcinka ST (STEMI), bądź bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI).

1.1.1 Patogeneza i etiologia

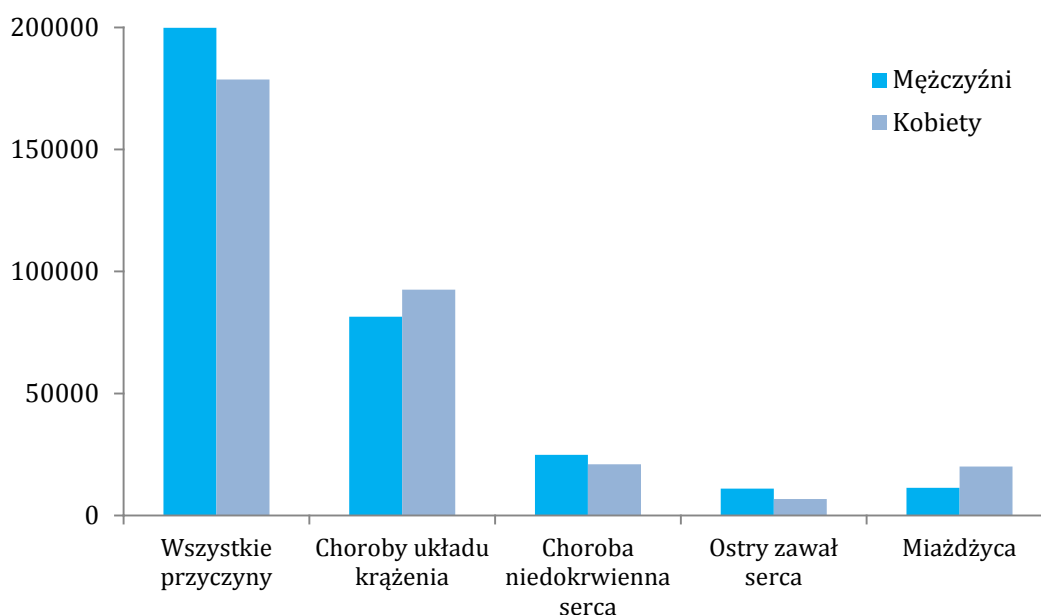
Główną przyczyną występowania ostrych zespołów wieńcowych jest pęknięcie lub erozja blaszki miażdżycowej.¹ Jedną z głównych przyczyn rozwoju blaszki miażdżycowej jest zwiększone stężenie cholesterolu. Hipercholesterolemia i zmiany miażdżycowe najczęściej rozwijają się pod wpływem czynników środowiskowych (takich jak nieprawidłowa dieta, mała aktywność fizyczna, palenie tytoniu). Mogą też być uwarunkowane genetycznie (nieprawidłowe działanie receptorów o dużym powinowactwie do LDL), rozwijać się wtórnie obok chorób towarzyszących (takich jak cukrzyca, zespół nerczycowy, otyłość, niedoczynność tarczycy, żółtaczka zastoinowa, jadłowstręt psychiczny) oraz w wyniku stosowania niektórych leków (takich jak hormony sterydowe, diuretyki, środki antykoncepcyjne).² Innymi czynnikami wysokiego ryzyka rozwoju miażdżycy są cechy indywidualne, takie jak wiek, płeć, obciążenie rodzinne, nadciśnienie tętnicze, otyłość.³ Infekcje bakteryjne i wirusowe oraz mechaniczne uszkodzenia śródbłonna mogą przyspieszać proces powstawania blaszki miażdżycowej oraz przyczyniać się do wzmożonej aktywności prozakrzepowej.⁴

Na pękniętych blaszkach miażdżycowych powstaje skrzep i dochodzi do rozwoju zatorowości dystalnej. Narastające zwężanie światła naczynia prowadzi od niedokrwienia do martwicy mięśnia sercowego.^{1,5} W obrazie klinicznym wyróżnia się niestabilną dławicę piersiową, zawał serca bez uniesienia odcinka ST (ang. *non-ST-elevation myocardial infarction*, NSTEMI, non-STEMI), bądź z uniesieniem odcinka ST (ang. *ST elevation myocardial infarction*, STEMI).

1.1.2 Epidemiologia

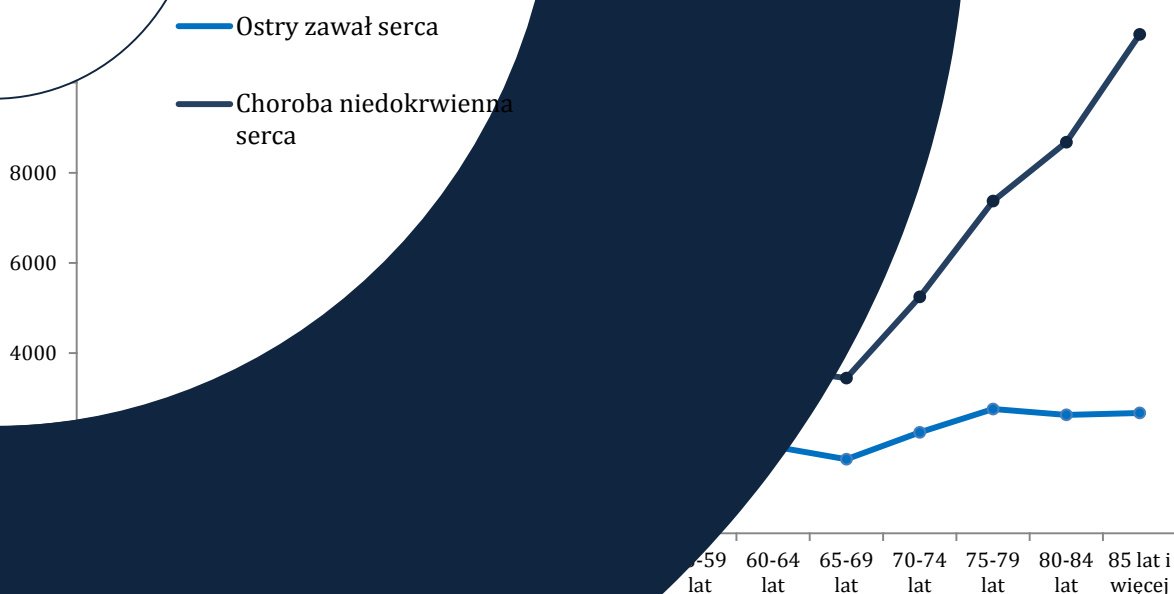
W 2010 roku w Polsce zarejestrowano 378 478 zgonów, z czego blisko połowa spowodowana była chorobami układu krążenia. Wśród 174 003 zgonów, których przyczyną były choroby układu krążenia, choroba niedokrwienna serca była przyczyną śmierci 45 832 osób, a ostry zawał serca był przyczyną śmierci 17 770 osób. Według danych statystycznych grupę podwyższonego ryzyka stanowią osoby po 40. roku życia, a ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wzrasta z wiekiem.⁶ Współczynnik umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w naszym kraju należy do najwyższych w Europie, a znaczne różnice w porównaniu do krajów dawnej Unii Europejskiej nie ulegają zmniejszeniu.⁷ Najwyższy współczynnik zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych odnotowano w Ukrainie, przy czym jest on 7-krotnie większy od współczynnika umieralności we Francji (najniższy wskaźnik).⁸ W przypadku zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca dane WHO wskazują, że standaryzowany współczynnik zgonów wyniósł w 2009 roku 32/100 000 osób oraz 493/100 000 osób, odpowiednio dla Francji i Ukrainy. Dla porównania, wskaźnik ten dla Polski wyniósł 97/100 000 mieszkańców w 2009 r. oraz 88/100 000 osób w 2011 r. Globalne wskaźniki dla Europy oraz Unii Europejskiej w 2011 r. wyniosły odpowiednio 171/100 000 osób i 78/100 000 mieszkańców.⁹

Rycina 1. Przyczyny zgonów Polaków w 2010 roku, na podstawie danych GUS.



zgonów w wyniku chorób
w grupach wiekowych Pol

go zawału serca
wie danych GUS.




...ją u około 150 tys. osób rocznie, z czego > 100 000 ... około 50 000 to STEMI.¹⁰ Obecnie na podstawie statystyk ... stronie NFZ oraz danych z Ogólnopolskiego Rejestru OZW, ... oceniają roczną częstość występowania OZW w Polsce na ok. 130-140 tys.

Według danych Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu wieńcowego (PL-ACS) Etap II, między sierpniem 2007 r. a kwietniem 2008 r., w 106 szpitalach będących w Rejestrze liczba hospitalizacji z powodu OZW wyniosła 14 837, w tym:

- ostry zespół wieńcowy bez uniesienia ST (NSTEMI) stwierdzono u 10 147 (68,4%) chorych,
- niestabilną chorobę wieńcową stwierdzono u 6 028 (40,6%) chorych,
- zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) stwierdzono u 4 119 (27,8%) chorych,
- zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) stwierdzono u 4 690 (31,6%) chorych.¹¹

Średnia szacunkowa roczna liczba hospitalizacji z powodu OZW według danych rejestru PL-ACS wynosi 140 000. Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST stanowią 64,2%, w tym niestabilna choroba wieńcowa 42,8%, a zawał bez uniesienia ST 21,4%. Hospitalizacje z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST stanowią 35,8% wszystkich hospitalizacji z powodu OZW.¹²



Szacuje się, że u od 15% do 20% chorych dochodzi do ponownego zdarzenia niedokrwiennego w ciągu 30 dni od wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego.¹¹

Niestety o ile wczesne wyniki dotyczące śmiertelności uległy znacznej poprawie, o tyle odległa śmiertelność stanowi w dalszym ciągu problem. Wyniki rejestru PL-ACS wskazują, że po roku od wystąpienia incydentu OZW śmiertelność w STEMI wynosi 15,32%, a w NSTEMI 16,88%. Śmiertelność 2-letnia wynosi odpowiednio 18,39% i 22,52%, 3 letnia odpowiednio 21,51% i 26,67%, a 4-letnia odpowiednio 24,56% i 31,43%.*

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród chorych ze STEMI leczonych nieinwazyjnie wynosi 15,4%, a wśród leczonych inwazyjnie jedynie 4,3%. W przypadku pacjentów z NSTEMI śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi odpowiednio 8,9% i 2,1% w przypadku leczenia nieinwazyjnego lub inwazyjnego. Wśród chorych z UA odsetki te wynoszą odpowiednio 1,2% i 0,4% dla leczenia nieinwazyjnego i inwazyjnego.¹²

Jak wynika z danych z badań Euro Heart Survey on Acute Coronary Syndromes I (2000-2001) i II (2004), śmiertelność pacjentów z OZW (STEMI i NSTEMI) we wczesnej fazie choroby (do 30 dni) jest stosunkowo niska i wynosi odpowiednio 6,2% i 5,1%.¹³ Wg danych z Polskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego (PL-ACS) Etap II, śmiertelność ta wynosi 4-5%.¹¹ Pomimo postępu w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego, jaki dokonał się w ciągu ostatniej dekady, pacjenci narażeni są na wysokie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych po ostrym okresie choroby. Szacuje się, że w ciągu 12 miesięcy od wystąpienia OZW może umrzeć nawet 15% pacjentów.^{13,11} Ostry zespół wieńcowy jest poważnym obciążeniem dla pacjentów i społeczeństwa, a także ze względu na wysokie koszty związane z pierwotnym i kolejnymi zdarzeniami, jest zagadnieniem szczególnie istotnym z punktu widzenia płatnika.

Z dostępnych danych wynika, iż w Stanach Zjednoczonych koszt pierwszego roku leczenia jednego pacjenta z OZW wynosi około 22 500-30 000\$, z czego większość kosztów dotyczy hospitalizacji (~75%), podczas gdy koszty farmakoterapii stanowią jedynie 7%. Pozostałe koszty stanowią wydatki ponoszone na wizyty lekarskie i ambulatoryjne, a także na wizyty u innych świadczeniodawców opieki medycznej.^{14,15,16} AHA szacuje, że bezpośrednie i pośrednie koszty związane z ostrym zespołem wieńcowym w 2009 roku wyniosły 475,3 mld \$.¹⁷ W 2006 roku 32,7 mld \$ przeznaczono na leczenie pacjentów wypisanych ze szpitala po OZW.¹⁷

Wśród pacjentów z OZW często przyczyną hospitalizacji i doraźnej pomocy medycznej jest kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe, co ma znaczący wpływ na ogólne koszty związane z OZW. W Stanach Zjednoczonych przeprowadzono retrospektywną analizę kosztów związanych z ponownym wystąpieniem OZW wśród pacjentów

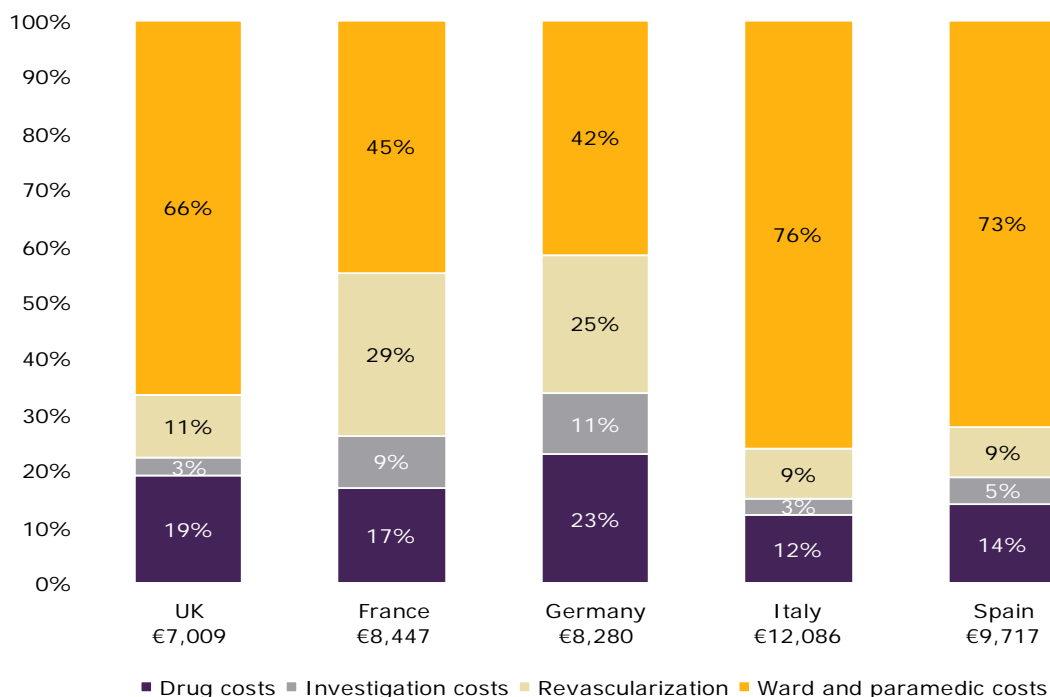
hospitalizowanych z powodu OZW na przestrzeni 5 lat (od 1 stycznia 2000 roku do 31 grudnia 2004), otrzymujących teoretycznie optymalne leczenie.¹⁸ Z analizy wynika, że:

- spośród 9 135 pacjentów włączonych do analizy kosztów, u 24% (2 241 pacjentów) ostry zespół wieńcowy wystąpił po raz drugi, 6% (565 pacjentów) doświadczyło trzeciego incydentu wieńcowego;
- pacjenci z drugim ostrym zespołem wieńcowym pozostawali dłużej pod obserwacją w porównaniu do pacjentów z przebyłym tylko jednym epizodem OZW (806 vs 605 dni);
- całkowite koszty medyczne w miesiącach i latach następujących po drugim zdarzeniu OZW były wyższe niż te związane z pierwszym zdarzeniem; pacjenci z drugim OZW generowali średnio o 32 495 \$ więcej kosztów w ciągu 2 lat i o 39 742 \$ więcej kosztów w ciągu 3 lat od pacjentów, u których nie wystąpił drugi ostry zespół wieńcowy.

Z badań retrospektywnych dotyczących pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego OZW (n=97 177) w latach 2002-2007 wynika, że odsetek ponownych hospitalizacji z powodu OZW wyniósł 30%, oraz że koszty ponownej hospitalizacji związanej z OZW były wysokie.¹⁹ Procedura CABG w największym stopniu zwiększała koszty opieki zdrowotnej.

Według przeprowadzonej analizy kosztów (w tym przepisywanych leków, przeprowadzonych zabiegów oraz hospitalizacji) oraz efektów zdrowotnych związanych z OZW podczas pierwszego roku od jego wystąpienia w 5 krajach Unii Europejskiej, największą część całkowitych kosztów związanych z OZW stanowią hospitalizacje i zabiegi rewaskularyzacji.²⁰ Całkowity koszt leczenia OZW w Wielkiej Brytanii szacuje się na 1,9 mld €, 1,3 mld € we Francji, 3,3 mld € w Niemczech, 3,1 mld € we Włoszech i 1,0 mld € w Hiszpanii. Koszt leczenia jednego pacjenta z OZW wyniósł od 7 009 € w Wielkiej Brytanii do 12 086 € we Włoszech – patrz rycina 3. Koszty leków szacuje się na 14-25% całkowitych kosztów związanych z OZW, przy czym kłopidogrel i statyny stanowiły największą część tych kosztów. Odsetek PCI w każdym z 5 krajów wyniósł 9% (Wielka Brytania), 34%, (Francja), 62% (Niemcy) 10% (Włochy), 18% (Hiszpania), podczas gdy odsetek CABG wyniósł 5% (Wielka Brytania), 6%, (Francja), 6% (Niemcy), 4% (Włochy), 4% (Hiszpania).

Rycina 3. Całkowite koszty bezpośrednie ostrego zespołu wieńcowego na jednego pacjenta w ciągu 12 miesięcy w Europie (rok 2004).²⁰



Koszty pośrednie ostrego zespołu wieńcowego nie są zbyt dobrze udokumentowane. Obejmują one utratę przychodu, jeśli pacjent nie jest w stanie pracować (w pełnym lub niepełnym wymiarze), przedłużającą się absencją w pracy, niższą wydajność.²¹ W Stanach Zjednoczonych ostry zespół wieńcowy stanowi ogromne obciążenie dla pracodawców.²²

W 2009 r. łączne koszty poniesione przez kraje Unii Europejskiej w związku z utraconą produktywnością z powodu zgonów lub absencji chorobowej spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi wyniosły około 46 mld EUR. Koszty pośrednie związane ze zgonami stanowiły 59%. Prawie połowa (45%) powyższych kosztów związanych z utratą produktywności z powodu zgonów i 29% kosztów związanych z absencją chorobową były generowane przez chorobę niedokrwienną serca. Koszty poniesione przez kraje UE związane z utratą produktywności z powodu choroby niedokrwiennej serca wyniosły w 2009 r. około 18 mld EUR. Koszty nieformalne są kolejną składową kosztów pośrednich. W 2009 r. koszty te wyniosły około 44 mld EUR, z czego 23 mld EUR stanowiły koszty związane z chorobą wieńcową.²³

Według danych raportu *European Cardiovascular Disease Statistics 2012*, koszty związane z utraconą produktywnością z powodu zgonów sercowo-naczyniowych i zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca w Polsce wyniosły w 2009 r. odpowiednio około 1,5 mld EUR i 425 mln EUR. Koszty związane z utraconą produktywnością z powodu absencji chorobowej w chorobach sercowo-naczyniowych i

chorobie niedokrwiennej serca w Polsce wyniosły odpowiednio około 649 mln EUR i 182 mln EUR. Koszty nieformalne w chorobach sercowo-naczyniowych i chorobie niedokrwiennej serca wyniosły w 2009 r. odpowiednio około 2 mld EUR i 1,4 mld EUR.²³

W oparciu o cytowane przez WHO dane Institute for Health Metrics and Evaluation²⁴ dotyczące obciążenia chorobami szacowanymi w DALYs (lata życia skorygowane niesprawnością, ang. *disability adjusted life-years*) w 2010 roku oraz wartość PKB w przeliczeniu na 1 mieszkańca (szacunkowa wartość w latach 2008-2010: 35 267 zł)²⁵, oszacowano koszty pośrednie związane z chorobami sercowo-naczyniowymi. Łączne koszty pośrednie związane z chorobami układu sercowo-naczyniowego i układu krążenia oszacowano na prawie 100 mld PLN. Choroba niedokrwiennej serca wiązała się z kosztami pośrednimi rzędu niemal 50 mld PLN, a udary łącznie ponad 30 mld PLN. Oszacowania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2. Koszty pośrednie związane z chorobami sercowo-naczyniowymi.

Choroby serca	DALYs	Koszty pośrednie, tys PLN
Choroby układu sercowo-naczyniowego i układu krążenia	2 833 370	99 924 460
Choroba reumatyczna serca	53 720	1 894 544
Choroba niedokrwiennej serca	1 389 980	49 020 425
Choroby naczyń mózgowych	894 642	31 551 340
Udar niedokrwienno	457 740	16 143 117
Udar krwotoczny i inny niż niedokrwienno	436 902	15 408 223
Choroba nadciśnieniowa z zajęciem serca	124 825	4 366 937
Kardiomiopatia i zapalenie mięśnia sercowego	110 588	3 900 107
Migotanie i trzepotanie przedsionków	43 717,1	1 541 771
Tętnik aorty	40 625,9	1 432 754
Choroba naczyń obwodowych	13 342,9	470 564
Zapalenie wsierdzia	6 881,97	242 707
Inne choroby układu sercowo-naczyniowego i układu krążenia	155 051	5 468 184

Na całym świecie obciążenie OZW wzrasta, głównie ze względu na zmiany w epidemiologii OZW:

- rosnącą liczbę przypadków OZW,
- zwiększoną przeżywalność, wynikającą z bardziej efektywnego leczenia OZW,
- starzenie się populacji,

- wzrost częstości występowania czynników ryzyka OZW, takich jak: cukrzyca, otyłość, dieta wysokotłuszczowa.

Ponadto, oczekuje się wzrostu kosztów związanych z OZW ze względu na:

- zmianę modelu leczenia zawału serca poprzez:
 - szersze rozpowszechnienie procedury PCI;
 - zwiększone użycie leków, takich jak tkankowy aktywator plazminogenu;
- większe zapotrzebowanie na prewencję wtórną wynikające ze wzrastającej liczby pacjentów przeżywających OZW.

1.1.3 Przebieg choroby

Przeważająca większość ostrych zdarzeń wieńcowych jest skutkiem zakrzepicy powstającej na blaszce miażdżycowej naczynia tętniczego. Badania post mortem wskazują, że u podłoża od 50% do 70% nagłych zgonów spowodowanych niedokrwieniem serca leży proces powstawania zakrzepu.²⁶

Kluczową rolę w patologicznym procesie zakrzepicy odgrywają płytki krwi. Płytki krwi mają zdolność przylegania do uszkodzonej powierzchni naczynia i kumulacji w miejscu uszkodzenia.

Jeśli zmiany zakrzepowe będą przeważały w tym miejscu naczynia tętniczego nad fibrynolizą, to istnieje wysokie ryzyko, że tworzący się zakrzep spowoduje niedrożność naczynia, co klinicznie objawia się jako ostry zespół wieńcowy. U chorych ze STEMI skrzeplina składa się głównie z włókniaka i całkowicie blokuje przepływ krwi w naczyniu. U chorych z OZW bez uniesienia odcinka ST skrzeplina jest bogata w płytki krwi i powoduje częściowe lub całkowite, lecz krótkotrwałe zatrzymanie przepływu krwi. W niektórych przypadkach proces powstawania zakrzepu może być wynikiem uszkodzenia powierzchniowej warstwy śródbłonna. Taki zakrzep również może przyczynić się do niedrożności naczynia tętniczego i ostrego zawału mięśnia serca.²⁷

1.1.4 Rozpoznanie i diagnostyka

Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na podstawie wytycznych European Society of Cardiology:²⁸


- Wstępne rozpoznanie zazwyczaj dokonywane jest na podstawie stwierdzenia bólu w klatce piersiowej trwającego 20 minut lub więcej i nieustępującego po nitroglicerynie i/lub dyskomfortu w wywiadzie.

- Od momentu pierwszego kontaktu medycznego należy tak szybko jak to możliwe uzyskać zapis 12-odprowadzeniowego EKG, a opóźnienie nie może przekraczać 10 minut (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- U wszystkich pacjentów z STEMI należy jak najszybciej monitorować EKG (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- W ostrej fazie zaleca się rutynowe pobranie krwi w celu oznaczenia markerów, ale z rozpoczęciem leczenia reperfuzyjnego nie należy czekać na wyniki (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC).
- U pacjentów z dużym prawdopodobieństwem zawału serca ściany dolnopodstawnej (zamknięcie gałęzi okalającej) należy rozważyć zapis dodatkowych odprowadzeń znad tylnej ściany klatki piersiowej (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IIaC).
- W przypadku niepewnego rozpoznania przydatna może być echokardiografia, ale badanie nie powinno opóźnić angiografii (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IIbC).

Ostre zespoły wieńcowe bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)

Zalecenia Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na podstawie wytycznych European Society of Cardiology:²⁹

- U pacjentów z podejrzeniem NSTEMI-ACS rozpoznanie i stratyfikacja wczesnego ryzyka niedokrwienia/krwawienia powinny opierać się na łącznej analizie wywiadu, objawów, wyników badania przedmiotowego, EKG i biomarkerów (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- Pacjentów z ACS należy przyjąć do szpitala, najlepiej na oddział obserwacyjny dla chorych z bólem w klatce piersiowej lub oddział intensywnej opieki kardiologicznej (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- Do ustalenia rokowania i ryzyka krwawienia należy wykorzystywać uznane skale ryzyka (np. GRACE, CRUSCADE) – klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB.
- Elektrokardiogram z 12 odprowadzeń należy wykonać w ciągu 10 min od pierwszego kontaktu z personelem medycznym i natychmiast przedstawić do interpretacji doświadczonemu lekarzowi. Badanie należy powtarzać w razie nawrotu dolegliwości oraz po 6 i 24 godz. oraz przed wypisaniem ze szpitala (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB). Jeżeli rutynowe badanie EKG jest niejednoznaczne, należy je uzupełnić o dodatkowe odprowadzenia (V3R i V4R, V7–V9) – klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC.
- Próbkę krwi chorego w celu oznaczenia stężenia troponin (cTnT lub cTnI) należy pobrać jak najszybciej. Wynik badania powinien być dostępny w ciągu 60 min. Jeżeli wynik pierwszego badania jest ujemny, należy je powtórzyć po 6–9 godz. Zaleca się wykonanie kolejnego oznaczenia troponin po 12-24 godzinach, jeśli



stan kliniczny nadal sugeruje ACS (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).

- Zaleca się zastosowanie szybkiego protokołu wykluczającego (0 i 3 godz.), jeśli jest dostępny wysokoczuły test troponinowy (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB).
- Wykonanie badania echokardiograficznego zaleca się w celu oceny regionalnej i ogólnej czynności LV i potwierdzenia lub wykluczenia alternatywnych rozpoznań (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IC).
- U chorych bez nawrotów bólu, z prawidłowym EKG, ujemnymi wynikami oznaczeń troponiny i niskim poziomem ryzyka przed podjęciem decyzji o wdrożeniu procedur inwazyjnych zaleca się wykonanie nieinwazyjnego badania wykrywającego indukowane niedokrwienie (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).
- NSTEMI-ACS wiąże się z wieloma zagrożeniami, a ryzyko jest największe w pierwszych godzinach od jego wystąpienia, dlatego należy dokonać oceny ryzyka jak najszybciej od momentu pierwszego kontaktu chorego z personelem medycznym.
- Oprócz uniwersalnych czynników ryzyka, takich jak podeszły wiek, cukrzyca, niewydolność nerek i inne choroby współistniejące, wysoką wartość prognostyczną dla wczesnego rokowania mają początkowe objawy. Ponadto, w ocenie ryzyka duże znaczenie ma wynik wstępnego EKG i stężenie markerów.

1.1.5 Czynniki predykcyjne wpływające na wyniki leczenia OZW

Stworzono dotychczas różne modele rokownicze, służące przewidywaniu ryzyka zgonu, zawału serca niezakończonego zgonem lub nawrotu niedokrwienia u pacjentów z OZW zarówno z przetrwałym uniesieniem odcinka ST, jak i bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Prawdopodobieństwo wystąpienia choroby wieńcowej, a w jej następstwie – OZW zwiększają takie czynniki jak starszy wiek, płeć męska, dodatni wywiad rodzinny, zmiany miażdżycowe w naczyniach obwodowych lub tętnicach szyjnych. Dodatkowe czynniki ryzyka to w szczególności cukrzyca i niewydolność nerek, a także wcześniejszy zawał serca, PCI lub CABG. Wymienione czynniki i choroby współistniejące mogą wpływać na wybór leczenia oraz jego skuteczność, w tym rokowanie odległe.

1.1.5.1 Płeć

Kobiety z NSTEMI-ACS są starsze niż mężczyźni i częściej występują u nich choroby współistniejące (cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i inne).^{30,31,32} Częściej również występują nietypowe objawy choroby, na przykład duszność lub symptomy niewydolności serca.³³ Mimo różnic dotyczących wyjściowego ryzyka,

rokowanie u osób obojga płci jest podobne, z wyjątkiem pacjentów w podeszłym wieku, bowiem w tej grupie wiekowej rokowanie u kobiet jest lepsze niż u mężczyzn. Można to częściowo tłumaczyć faktem, że u kobiet w badaniu angiograficznym częściej stwierdza się CAD bez istotnych zwężeń w naczyniach wieńcowych.³² Jednocześnie u kobiet z NSTEMI-ACS ryzyko krwawień jest większe niż u mężczyzn.

W przypadku STEMI kobiety trafiają do lekarza później i częściej niż mężczyźni prezentują nieco nietypowe objawy.³⁴ Mimo to zawał serca pozostaje główną przyczyną śmierci kobiet. Ponadto w kilku badaniach obserwacyjnych wykazano, że u kobiet wykonuje się mniej interwencji niż u mężczyzn, jak również rzadziej stosuje się u nich leczenie reperfuzyjne.³⁵ Kiedy u kobiet stosuje się skuteczne leczenie reperfuzyjne, takie jak pierwotna PCI, to ryzyko zgonu jest u nich takie samo jak u mężczyzn.³⁶ Niezwykle ważne jest więc, aby leczenie reperfuzyjne było prowadzone u kobiet równie skutecznie jak u mężczyzn. Kobiety mają na ogół mniejszą masę ciała i są bardziej podatne na krwawienia, co powoduje, że kiedy wybiera się leki przeciwkrzepliwie i ich dawki, należy zwracać szczególną uwagę na ryzyko krwawienia.

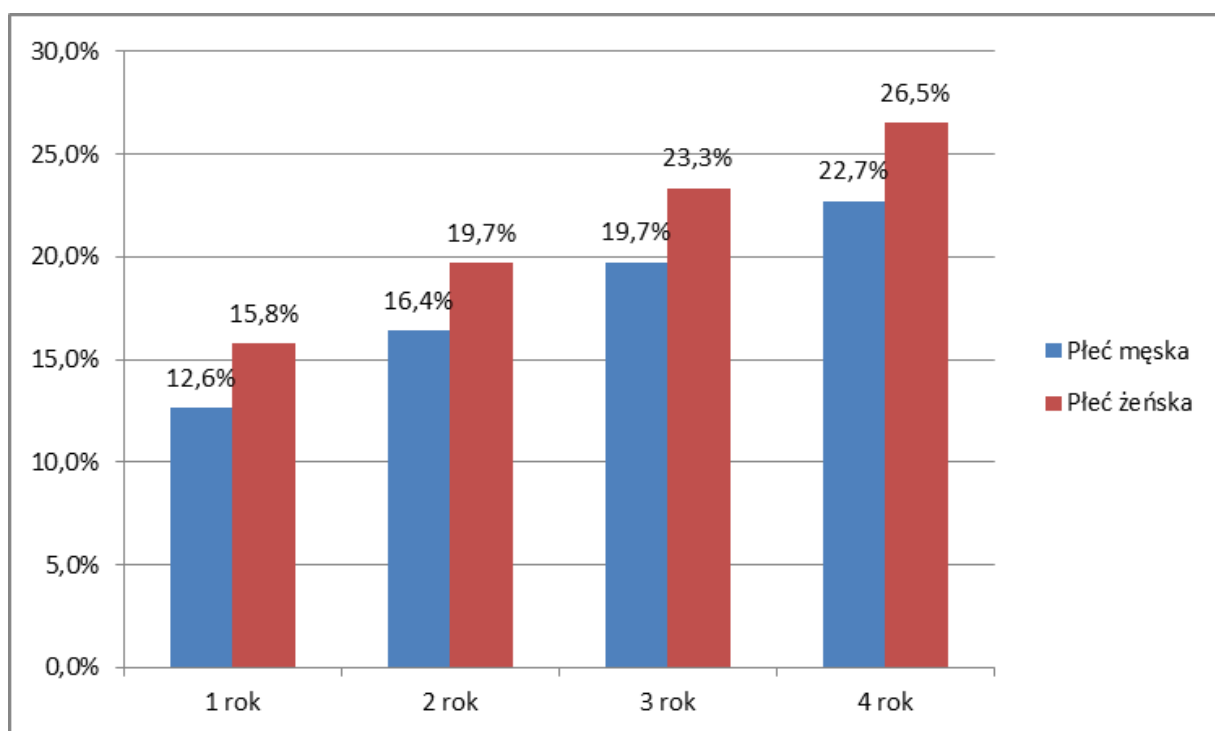
Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych na rok 2008 kobiety stanowiły 41% pacjentów z UA, 39% pacjentów z NSTEMI i 32% pacjentów ze STEMI.³⁷ Śmiertelność odległa po OZW jest generalnie wyższa u kobiet niż u mężczyzn i w ciągu roku wynosi odpowiednio: 24,42% vs 15,22% (STEMI), 22,74% vs 17,65% (NSTEMI) i 5,56% vs 6,88% (UA).*

Tabela 3. Śmiertelność odległa wg płci – dane rejestru OZW.

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku			
	STEMI	NSTEMI	UA	Razem
Populacja ogólna	15,32%	16,88%	6,54%	12,46%
Płeć żeńska	24,42%	22,74%	5,56%	15,78%
Płeć męska	15,22%	17,65%	6,88%	12,65%
Kobiety vs mężczyźni (różnica %)	160%	129%	80%	125%

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci płci żeńskiej mają większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów płci męskiej o około 20% – patrz rycina poniżej.

Rycina 4. Śmiertelność po OZW w grupie kobiet i mężczyzn.



1.1.5.2 Masa ciała

Mała masa ciała wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub MI, a zwłaszcza z ryzykiem krwawień, co jest często spowodowane niewłaściwym dawkowaniem leków przeciwzakrzepowych.³⁸ Prawidłowe stężenia kreatyniny u chorych z małą masą ciała mogą maskować niewydolność nerek, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku, co może powodować zwiększenie ryzyka toksyczności lub wtórnych efektów leków wydalanych przez nerki.

Chociaż otyłość wiąże się z większym ryzykiem zdarzeń wieńcowych, u osób otyłych z NSTEMI-ACS obserwuje się lepsze wyniki leczenia w czasie pobytu w szpitalu i w ciągu 1. roku, w tym mniejsze ryzyko krwawień.^{38,39} Osoby otyłe mają więcej czynników ryzyka, ale są młodsze.

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego na rok 2008 pacjenci z otyłością stanowili 27% chorych z UA, 24% chorych z NSTEMI i 21% chorych ze STEMI.³⁷

1.1.5.3 Wiek

Wiek jest jednym z najważniejszych czynników ryzyka w NSTEMI-ACS.⁴⁰ U pacjentów w wieku > 75 lat odsetek zgonów jest co najmniej 2-krotnie większy u niż osób < 75 lat.

Występowanie powikłań związanych z ACS, takich jak niewydolność serca, krwawienia, udar mózgu, niewydolność nerek i zakażenia, znacznie zwiększa się z wiekiem.

W europejskich rejestrach NSTEMI-ACS 27–34% chorych to osoby w wieku > 75 lat.^{41,42} Mimo to osoby te stanowią nie więcej niż 20% wszystkich uczestników przeprowadzonych ostatnio badań dotyczących NSTEMI-ACS. Nawet jeśli rekrutuje się starszych pacjentów do prób klinicznych, osoby poddane randomizacji mają znacznie mniej chorób współistniejących niż pacjenci spotykani w codziennej praktyce klinicznej.⁴³ Dlatego wydaje się wątpliwe, by obserwacje z badań klinicznych można było przełożyć na warunki rutynowej praktyki klinicznej.

Osoby starsze są bardziej zagrożone działaniami niepożądanymi farmakoterapii. Dotyczy to zwłaszcza ryzyka krwawień związanego ze stosowaniem leków przeciwplatekcyjnych i antykoagulantów, ale również hipotonii, bradykardii i niewydolności nerek. Dodatkowo, oprócz zwiększonego ryzyka krwawień z powodu podeszłego wieku, chorzy ci częściej otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych wydalanych przez nerki.⁴⁴ Ryzyko poważnych krwawień związane ze stosowaniem UFH, enoksaparyny, inhibitorów receptorów GP IIb/IIIa i inhibitorów P2Y₁₂ jest istotnie zwiększone u chorych w podeszłym wieku. Starsi pacjenci znacznie rzadziej są poddawani leczeniu inwazyjnemu po NSTEMI-ACS. Jednak doniesienia z badań klinicznych sugerują, że korzyści z leczenia inwazyjnego były obserwowane głównie u osób w wieku > 65 lat.^{45,46}

Pacjenci w podeszłym wieku często zgłaszają się z nietypowymi lub mało nasilonymi objawami, co może spowodować opóźnienie lub przeoczenie rozpoznania zawału serca.⁴⁷ Zasadnicze znaczenie ma zachowywanie dużej czujności klinicznej w odniesieniu do możliwości zawału serca u pacjentów w podeszłym wieku, którzy zgłaszają się z nietypowymi dolegliwościami, a także zwracanie szczególnej uwagi na odpowiednie dawkowanie leków przeciwkrzepliwych z uwzględnieniem czynności nerek.

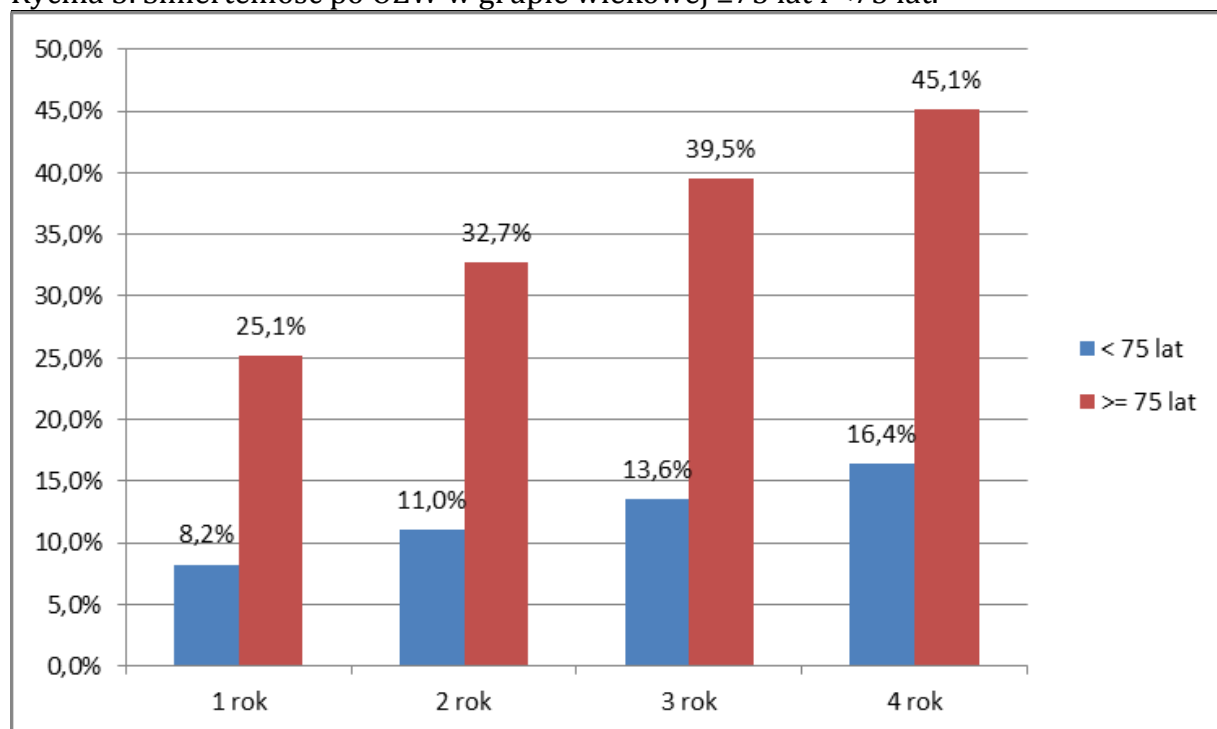
Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego średni wiek pacjentów z UA wynosił 65,2 lat, w przypadku pacjentów z NSTEMI 67,2 lat, a w grupie pacjentów ze STEMI 63,5 lat. Największy odsetek (65%) stanowili pacjenci w wieku 50–74 lat. Chorzy poniżej 50 roku życia stanowili 8,9% wszystkich pacjentów, a chorzy w wieku ≥ 75 lat – 26,1%.³⁷ Śmiertelność odległa po OZW jest 3-krotnie wyższa u osób w wieku ≥ 75 lat niż w wieku < 75 lat i w ciągu roku wynosi 33,61% vs 10,07% (STEMI), 28,99% vs 11,32% (NSTEMI) i 13,75% vs 4,45% (UA).*

Tabela 4. Śmiertelność odległa wg wieku – dane rejestru OZW.

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku			
	STEMI	NSTEMI	UA	Razem
Populacja ogólna	15,32%	16,88%	6,54%	12,46%
Wiek ≥ 75 lat	33,61%	28,99%	13,75%	25,13%
Wiek <75 lat	10,07%	11,32%	4,45%	8,21%
Wiek ≥75 lat vs <75 lat (różnica %)	334%	256%	309%	306%

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci w wieku ≥75 lata mają około 3-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów w wieku <75 lat – patrz rycina poniżej.

Rycina 5. Śmiertelność po OZW w grupie wiekowej ≥75 lat i <75 lat.



1.1.5.4 Cukrzyca

Okolo 20–30% wszystkich chorych z NSTEMI-ACS stanowią osoby z rozpoznaną cukrzycą, a co najmniej drugie tyle – z niezdiagnozowaną cukrzycą lub nieprawidłową tolerancją glukozy.⁴⁸ W badaniu Euro Heart Survey wykazano, że 37% chorych z NSTEMI-ACS stanowiły osoby z ustalonym uprzednio rozpoznaniem cukrzycy lub nowo wykrytą cukrzycą.⁴⁹ Kobiety chorują na cukrzycę częściej niż mężczyźni. Pacjenci z cukrzycą są

starsi i mają więcej chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i niewydolność nerek; częściej występują u nich nietypowe objawy i są bardziej podatni na rozwój powikłań, zwłaszcza niewydolności serca i krwawień.⁴⁹

U chorych z NSTEMI-ACS cukrzyca jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności. U chorych na cukrzycę ryzyko zgonu jest 2-krotnie wyższe.^{50,51} Ponadto u osób z upośledzoną tolerancją glukozy lub nieprawidłową glikemią na czczo rokowanie jest gorsze niż u osób z prawidłową tolerancją glukozy, ale lepsze niż u pacjentów z potwierdzoną cukrzycą.

Hiperglikemia stwierdzona przy przyjęciu lub podczas pobytu w szpitalu jest silnym niezależnym wskaźnikiem niekorzystnego rokowania w ACS, niezależnie od tego, czy pacjent choruje na cukrzycę, i może być nawet silniejszym czynnikiem ryzyka niż rozpoznana cukrzyca.^{52,53,54}

Chorzy na cukrzycę należą do grupy wysokiego ryzyka i dlatego wymagają intensywnego leczenia zarówno farmakologicznego, jak i inwazyjnego. Ponadto należy u nich stosować wieloczynnikową prewencję wtórną, obejmującą farmakoterapię i zmianę stylu życia.⁵⁵ Dane z rejestrów zgodnie wskazują, że chorzy z NSTEMI-ACS, u których współistnieje cukrzyca, są obarczeni większym wczesnym i odległym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy, a ponadto są niedostatecznie leczeni. Jak wynika z europejskich rejestrów, u chorych na cukrzycę rzadziej niż u osób bez cukrzycy stosowano rewaskularyzację, tienopirydyny i inhibitory receptorów GP IIb/IIIa, co miało wyraźny wpływ na śmiertelność wewnątrzszpitalną i odległą (5,9% vs 3,2% w ciągu miesiąca i 15,2% vs 7,6% w ciągu roku). Ponadto w tej grupie chorych rzadziej stosuje się leczenie reperfuzyjne i rewaskularyzacyjne w porównaniu z pacjentami niechorującymi na cukrzycę.^{49,51}

Nie ma wskazań do stosowania u chorych na cukrzycę innego leczenia przeciwzakrzepowego niż u pozostałych pacjentów. Jednak jak wskazują wyniki badania PLATO, tikagrelor okazał się bardziej skuteczny niż kłopidogrel w obniżaniu częstości zdarzeń niedokrwiennych u pacjentów z ACS, niezależnie od tego, czy chorowali na cukrzycę i od stopnia kontroli glikemii, nie zwiększając częstości poważnych krwawień. Tikagrelor spowodował zmniejszenie śmiertelności całkowitej u chorych, u których wartości HbA1c były większe od mediany (> 6%).⁵⁶

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrych Zespołów Wieńcowych chorzy na cukrzycę stanowili 22% pacjentów z UA, 28% pacjentów z NSTEMI i 19% pacjentów ze STEMI. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznane przed przyjęciem do szpitala występowały u 2 508 chorych (16,9%, w tym u 18% chorych z UA, 21% chorych z NSTEMI i 12% chorych ze STEMI). Wśród tej grupy pacjentów nieprawidłową tolerancję glukozy odnotowano u 3,7%, a nieprawidłową glikemię na czczo – u 0,5% chorych. Zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznano w trakcie hospitalizacji u 868 chorych (5,9%, w tym u 4% chorych z UA, 7% chorych z NSTEMI i 7% chorych ze

STEMI). Wśród tej grupy pacjentów nieprawidłową tolerancję glukozy odnotowano u 17,4%, a nieprawidłową glikemię na czczo – u 9,3% chorych. Powikłania związane z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (w tym nefropatia i retinopatia cukrzycowa) rozpoznanej przed przyjęciem do szpitala z powodu OZW występowały u 2 508 pacjentów.³⁷

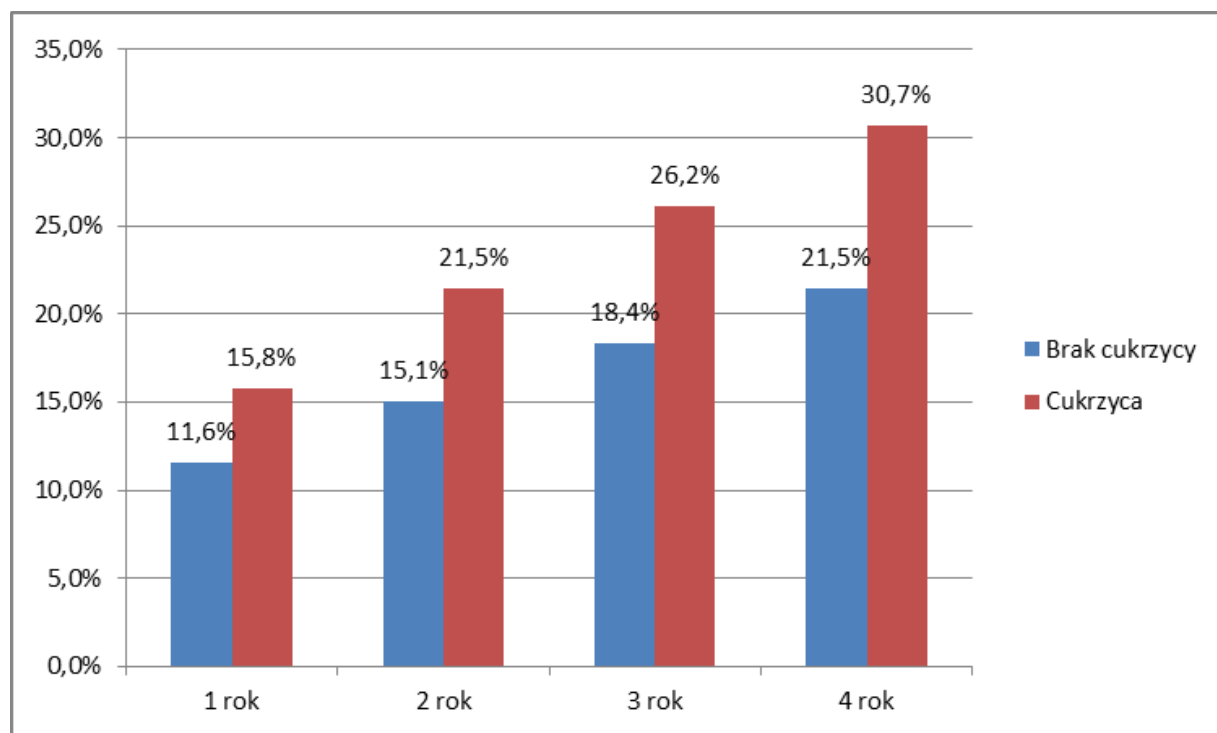
Śmiertelność wewnątrzszpitalna wśród pacjentów z UA bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą wynosiła odpowiednio 0,7% i 1,1%. W grupie pacjentów bez cukrzycy oraz u pacjentów z cukrzycą hospitalizowanych z powodu NSTEMI lub STEMI śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosiła odpowiednio dla NSTEMI 4,7% i 5,3%, a dla STEMI 6,0% i 5,6%.³⁷ Śmiertelność odległa po OZW jest wyższa u osób z cukrzycą w porównaniu do osób bez cukrzycy w ciągu roku wynosi 18,96% vs 14,52% (STEMI), 21,41% vs 15,42% (NSTEMI) i 8,36% vs 6,05% (UA).*

Tabela 5. Śmiertelność odległa wg obecności cukrzycy – dane rejestru OZW.

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku			
	STEMI	NSTEMI	UA	Razem
Populacja ogólna	15,32%	16,88%	6,54%	12,46%
Cukrzyca	18,96%	21,41%	8,36%	15,81%
Bez cukrzycy	14,52%	15,42%	6,05%	11,56%
Cukrzyca vs bez cukrzycy (różnica %)	130%	138%	138%	136%

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci z cukrzycą mają wyższe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów bez cukrzycy o około 40% – patrz rycina poniżej.*

Rycina 6. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.



1.1.5.5 Niewydolność nerek

Dysfunkcja nerek występuje u 30–40% chorych z NSTEMI-ACS.^{57,58,59} U chorych z PChN częściej występuje niewydolność serca i brak typowego bólu w klatce piersiowej.⁶⁰ Chorzy z NSTEMI-ACS i PChN często nie otrzymują leczenia zalecanego w wytycznych. Przewlekła choroba nerek wiąże się z bardzo niekorzystnym rokowaniem i jest niezależnym czynnikiem prognostycznym śmiertelności wczesnej oraz odległej i poważnych krwawień u chorych z NSTEMI-ACS.^{57,58,60}

Ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych u chorych z NSTEMI-ACS i PChN konieczna jest ostrożność przy stosowaniu leczenia przeciwzakrzepowego.^{61,62,63} Dane z rejestrów wskazują, że chorzy z PChN często otrzymują zbyt duże dawki leków przeciwzakrzepowych i dlatego mają większą skłonność do krwawień. Wiele leków wydalanych głównie lub wyłącznie przez nerki należy podawać w zmniejszonych dawkach lub odstawić u chorych z PChN.

W badaniu PLATO w podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min tikagrelor istotnie zmniejszał częstość występowania pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar) (NNT=21 lub NNT=17 odpowiednio wg. metody Cocroft-Gault i MDRD obliczania klirensu kreatyniny) i zgonów (NNT=25 lub NNT=19 odpowiednio wg. metody Cocroft-Gault i MDRD obliczania klirensu kreatyniny) w porównaniu z kłopidogrelem, bez istotnego zwiększenia ryzyka powikłań krwotocznych.⁶⁴

W dużym rejestrze oraz w analizach cząstkowych badań klinicznych dotyczących NSTEMI-ACS rokowanie u chorych z PChN poprawiało się po zastosowaniu leczenia inwazyjnego, nie tylko w schyłkowej niewydolności nerek, ale również w stadium umiarkowanej PChN. W badaniach obserwacyjnych wczesne wdrożenie leczenia inwazyjnego wiązało się z lepszą roczną przeżywalnością u chorych z łagodną i umiarkowaną chorobą nerek, jednak korzyści z leczenia zmniejszały się wraz z pogarszaniem się czynności nerek, a u osób z niewydolnością nerek lub dializowanych były wątpliwe.

Decyzje dotyczące reperfuzji u pacjentów ze STEMI muszą być podejmowane, zanim możliwa jest jakakolwiek ocena czynności nerek, ale ważne jest, aby najszybciej po przyjęciu do szpitala oszacować filtrację kłębuszkową.

Według danych Ogólnopolskiego Rejestru Ostrego Zespołu Wieńcowego odsetek pacjentów z niewydolnością nerek w stadium 3. lub wyższym (GFR < 60 ml/min/1,73m²) wynosił 25,6% w grupie pacjentów z UA, 33,4% w grupie pacjentów z NSTEMI i 23,6% w grupie pacjentów ze STEMI (dane przedstawiono w tabeli 3). Śmiertelność wewnątrzszpitalna była największa wśród pacjentów, u których GFR <30 ml/min/1,73 m²: w grupie pacjentów z UA – 10,8%, w grupie pacjentów z NSTEMI – 21,4% i w grupie chorych ze STEMI – 33,6%.³⁷

Tabela 6. Wstępna ocena kliniczna wydolności nerek przy przyjęciu – dane z rejestru PL-ACS.

		UA	NSTEMI	STEMI
Oznaczona kreatynina przy przyjęciu, %		80,3	83,4	78,2
Kreatynina przy przyjęciu, mg%		1,09±0,65	1,19±0,82	1,09±0,64
GFR, ml/min/1,73m ² (MDRD)		75±25	72±28	79±28
GFR, % (MRDR)	≥90 ml/min/1,73m ²	23,7	24,4	31,6
	60-89 ml/min/1,73m ²	50,7	42,2	44,8
	30-59 ml/min/1,73m ²	23,1	27,7	20,3
	15-29 ml/min/1,73m ²	1,5	3,9	2,4
	<15 ml/min/1,73m ²	1,0	1,8	0,9

Zgodnie z danymi polskiego rejestru OZW, roczna śmiertelność pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min (24,77%) jest ponad 3-krotnie wyższa niż wśród pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min (7,54%) - dla UA, NSTEMI i STEMI, wynosi

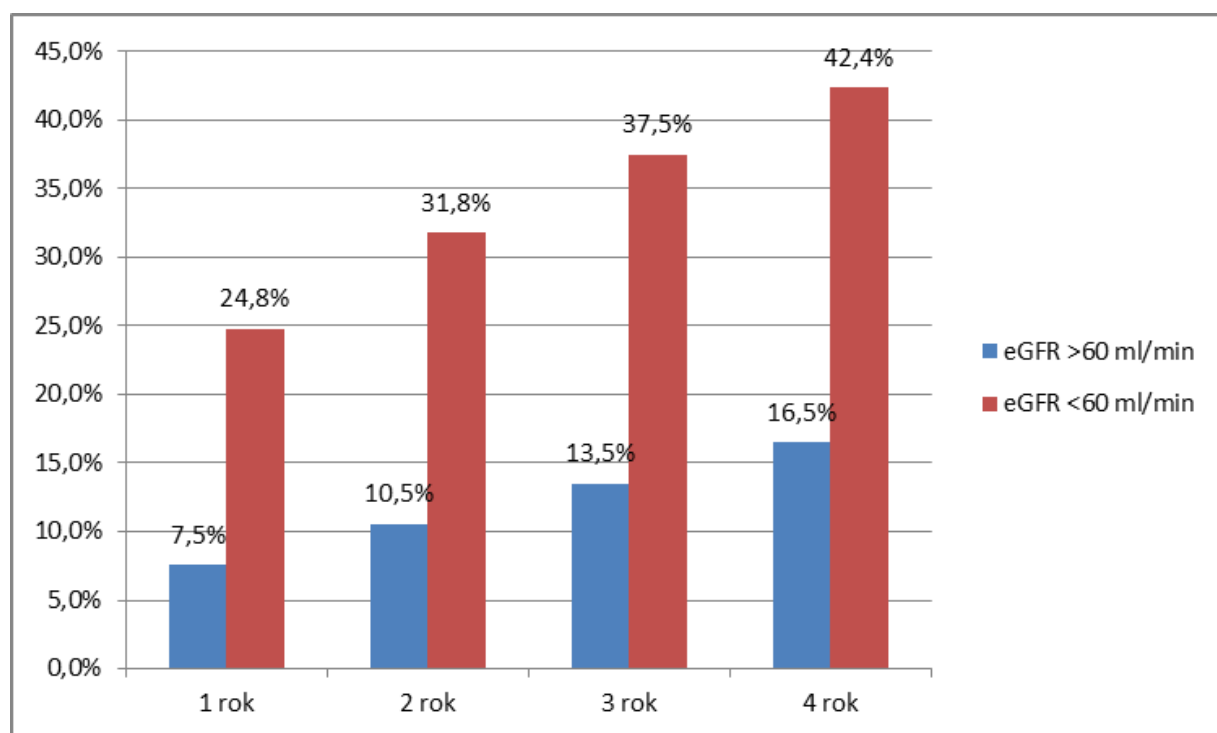
odpowiednio (eGFR<60 vs >60) 11,68% vs 4,52%, 29,47% vs 10,46% i 33,88% vs 8,39%.*

Tabela 7. Śmiertelność odległa wg poziomu eGFR przy przyjęciu – dane rejestru OZW.

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku			
	STEMI	NSTEMI	UA	Razem
Populacja ogólna	15,32%	16,88%	6,54%	12,46%
eGFR przy przyjęciu <60 ml/min	33,88%	29,47%	11,68%	24,77%
eGFR przy przyjęciu ≥60 ml/min	8,39%	10,46%	4,52%	7,54%
eGFR przy przyjęciu <60 vs ≥60 (różnica %)	404%	281%	258%	328%

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min mają około 3-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min – patrz rycina poniżej.

Rycina 7. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min i >60 ml/min.*



1.1.5.6 Niewydolność serca

Niewydolność serca jest jednym z najczęstszych powikłań NSTEMI-ACS, które stanowi zagrożenie dla życia [274], chociaż częstość występowania tego powikłania wykazuje tendencję spadkową [50]. Zarówno LVEF, jak i niewydolność serca są niezależnymi czynnikami prognostycznymi śmiertelności i innych niepożądanych zdarzeń sercowych u chorych z NSTEMI-ACS.

Niewydolność serca występuje częściej u osób w podeszłym wieku i jest związana z gorszym rokowaniem, niezależnie od tego, czy stwierdza się ją już przy przyjęciu do szpitala, czy rozwija się w okresie hospitalizacji [274]. U chorych z niewydolnością serca, którzy nie odczuwają bólu w klatce piersiowej, rozpoznanie ACS może nastęrczać trudności ze względu na to, że w ostrej niewydolności serca występuje podwyższenie stężenia troponin. U tych chorych rozróżnienie samej ostrej niewydolności serca od NSTEMI powikłanego niewydolnością serca może być niemożliwe.

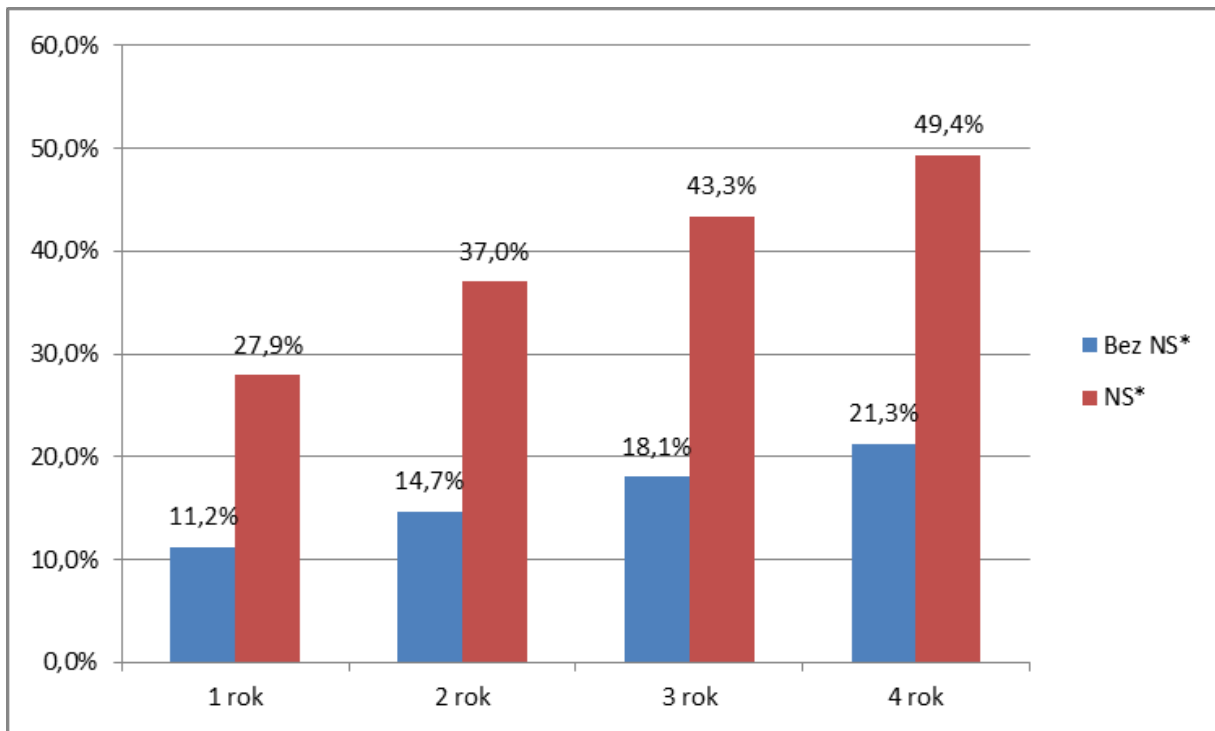
Śmiertelność odległa po OZW jest ponad dwukrotnie wyższa u osób z niewydolnością serca (w wywiadzie) w porównaniu do osób bez niewydolności serca i w ciągu roku wynosi 35,20% vs 14,23% (STEMI), 35,07% vs 14,83% (NSTEMI) i 16,03% vs 5,77% (UA)* – patrz tabela poniżej.

Tabela 8. Śmiertelność odległa wg obecności niewydolności serca w wywiadzie– dane rejestru OZW.

Czynnik predykcyjny	Śmiertelność po OZW w ciągu 1 roku			
	STEMI	NSTEMI	UA	Razem
Populacja ogólna	15,32%	16,88%	6,54%	12,46%
Niewydolność serca w wywiadzie	35,20%	35,07%	16,03%	27,95%
Brak niewydolności serca w wywiadzie	14,23%	14,83%	5,77%	11,19%
Niewydolność serca vs bez niewydolności serca (różnica %)	247%	236%	278%	249%

Analiza danych z rejestru PL-ACS wskazuje, że pacjenci z niewydolnością serca mają około 2,5-krotnie większe prawdopodobieństwo zgonu w 1, 2, 3 i 4 roku po OZW w stosunku do pacjentów bez niewydolności serca – patrz rycina poniżej.

Rycina 8. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z niewydolnością serca i bez niewydolności serca.



* NS – niewydolność serca



1.1.6.2 Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Obowiązujące zalecenia ESC z 2012 r. oparte na wynikach badań klinicznych lub danych pochodzących z badań retrospektywnych i rejestrów są ocenione wg klas (I-III) oraz poziomów wiarygodności (A, B, C) – patrz aneks 11.

Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, w tym również w postaci preparatu do żucia lub 80-150 mg i.v., a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) lub w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce wysycającej 600 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę jest zalecany jedynie w przypadku, w którym tikagrelor lub prasugrel są przeciwwskazane lub niedostępne. Zalecane przez wytyczne ESC leki przeciwplatekcyjne dla pacjentów z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zastosowano pierwotne leczenie reperfuzyjne (PCI) przedstawiono w tabeli poniżej.^{28,65}

Tabela 10. Leczenie przeciwplatekcyjne pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i pierwotnym PCI.

Leczenie przeciwplatekcyjne	Klasa	Poziom
<ul style="list-style-type: none"> Kwas acetylosalicylowy doustnie lub dożylnie (jeśli pacjent nie może przyjąć leku doustnie) 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Prasugrel w połączeniu z ASA u pacjentów nieleczonych wcześniej kłopidogrelem, jeżeli nie ma wywiadu udaru mózgu/TIA w przeszłości oraz wiek <75 lat 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Tikagrelor w połączeniu z ASA 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Kłopidogrel w połączeniu z ASA, najlepiej wtedy, gdy prasugrel i tikagrelor są niedostępne lub przeciwwskazane 	I	C
Inhibitory GP IIb/IIIa należy rozważać jako leczenie ratunkowe, jeżeli stwierdza się angiograficzne cechy dużej skrzepliny, niepełny powrót lub brak powrotu przepływu po PCI, bądź powikłanie zakrzepowe	IIa	C
Wcześniejsze podanie inhibitora GP IIb/IIIa można rozważać u pacjentów z grupy dużego ryzyka, którzy są transportowani do innego szpitala w celu wykonania pierwotnej PCI	IIb	B
Można stosować następujące inhibitory GP IIb/IIIa:		
<ul style="list-style-type: none"> Abciximab 		A
<ul style="list-style-type: none"> Eptifibatyd 		B
<ul style="list-style-type: none"> Tirofiban 		B

W przypadku braku przeciwwskazań i gdy pierwotna PCI nie może być wykonana w zalecanym czasie, wytyczne zalecają wdrożenie leczenia fibrynolitycznego oraz przeciwplatekowego w ciągu 12 godzin od początku objawów:

- konieczne jest doustne lub dożylnie podanie ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IB);
- klopidogrel jest wskazany w połączeniu z ASA (klasa zalecenia i poziom wiarygodności dowodów: IA).

Zalecane dawkowanie leków przeciwplatek podczas leczenia reperfuzyjnego oraz bez leczenia reperfuzyjnego umieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dawki jednocześnie podawanych leków przeciwplatekowych.

Lek	Dawka
Z pierwotną PCI	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–300 mg lub dawka 80-150 mg i.v., jeśli nie jest możliwe podanie doustne, a następnie dawka podtrzymująca 75-100 mg dziennie
Klopidogrel	Doustna dawka nasycająca 600 mg doustnie, a następnie dawka podtrzymująca 75 mg dziennie
Prasugrel	Doustna dawka nasycająca 60 mg, a następnie 10 mg
Tikagrelor	Doustna dawka nasycająca 180 mg, a następnie 90 mg dwa razy na dobę
Abcixymab	Bolus 0,25 mg/kg i.v. oraz wlew i.v. z prędkością 0,125 µg/kg/min przez 12 godz.
Eptifibatyd	Dwa bolusy 180 µg/kg i.v. (w odstępie 10 min.), a następnie wlew i.v. z prędkością 2,0 µg/kg/min przez 18 godz.
Tirofiban	25 µg/kg w ciągu 3 min. i.v., a następnie wlew i.v. z prędkością 0,15 µg/kg/min przez 18 godz.
Z leczeniem fibrynolitycznym	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–500 mg lub dawka 250 mg i.v., jeśli nie jest możliwe podanie doustne
Klopidogrel	Doustna dawka nasycająca 300 mg u pacjentów w wieku ≤ 75 lat; a następnie dawka podtrzymująca 75 mg
Bez leczenia reperfuzyjnego	
Kwas acetylosalicylowy	Doustna dawka 150–500 mg
Klopidogrel	Doustna dawka 75 mg

Wytyczne rekomendują 12-miesięczny okres leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niezależnie od sposobu rewaskularyzacji) oraz 6-12-miesięczny okres leczenia w przypadku stosowania stentów uwalniających leki (DES).


1.1.6.3 Wytyczne European Society of Cardiology (ESC) dotyczące leczenia pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS)

Obowiązujące zalecenia ESC z 2011 roku oparte na wynikach badań klinicznych lub danych pochodzących z badań retrospektywnych i rejestrów ocenione są wg klas (I-III) oraz poziomów wiarygodności (A, B, C) – patrz aneks 11.

Wytyczne ESC zalecają jednorazową dawkę wysycającą ASA 150-300 mg doustnie, a następnie dawkę podtrzymującą 75-100 mg/dobę w połączeniu z tikagrelorem (180 mg dawki wysycającej oraz 90 mg dwa razy na dobę w leczeniu podtrzymującym) lub prasugrelem (60 mg dawki wysycającej oraz 10 mg/dobę dawki podtrzymującej) w zależności od dostępności leku. Kłopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie dawce podtrzymującej 75 mg/dobę, jest zalecany tylko w przypadku, gdy chorzy nie mogą otrzymać tikagreloru lub prasugrelu. Zalecane przez wytyczne ESC leki przeciwplatekcyjne dla pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesieniem odcinka ST (NSTE-ACS) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Leczenie przeciwplatekcyjne pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS).

Leczenie przeciwplatekcyjne	Klasa	Poziom
<ul style="list-style-type: none"> Kwas acetylosalicylowy należy stosować u wszystkich chorych bez przeciwwskazań długookresowo, niezależnie od strategii leczenia 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Inhibitory P2Y12 należy dołączyć jak najszybciej do kwasu salicylowego i kontynuować terapię przez 12 miesięcy, o ile nie ma przeciwwskazań, na przykład wysokiego ryzyka krwawień 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> Nie powinno się przerywać na dłuższy okres lub całkowicie zaprzestawać leczenia inhibitorami P2Y12 w ciągu 12 miesięcy po incydencie ACS, o ile nie ma ku temu wskazań klinicznych 	I	C
<ul style="list-style-type: none"> Prasugrel zaleca się u chorych niestosujących wcześniej inhibitorów P2Y12 (zwłaszcza chorych na cukrzycę), u których jest znana anatomia naczyń wieńcowych i którzy są przygotowani do PCI, o ile nie występuje u nich wysokie ryzyko zagrażających życiu krwawień lub inne przeciwwskazanie 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Tikagrelor zaleca się u wszystkich chorych z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka zdarzeń niedokrwiniennych, niezależnie od początkowej strategii leczenia, również u osób stosujących wcześniej kłopidogrel (wówczas należy go odstawić) 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> U chorych, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d) 	I	A
<ul style="list-style-type: none"> U chorych, u których planuje się leczenie inwazyjne i którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu, zaleca się kłopidogrel w dawce nasycającej 600 mg (lub dawkę nasycającą 300 mg, a następnie dodatkową dawkę 300 mg przed PCI) 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> U chorych poddawanych PCI, u których nie występuje zwiększone ryzyko krwawień, należy rozważyć większą podtrzymującą dawkę kłopidogrelu wynoszącą 150 mg przez pierwsze 7 dni 	IIa	B



Wytyczne rekomendują 12-miesięczny okres leczenia przeciwplatekowego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (niezależnie od sposobu rewaskularyzacji) oraz 6-12-miesięczny okres leczenia w przypadku stosowania stentów uwalniających leki (DES).^{29,66}

1.1.6.4 Zalecenia American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) dotyczące leczenia pacjentów z OZW

Na podstawie wytycznych ACC/AHA⁶⁷ z 2012 roku dotyczących leczenia chorych z UA/NSTEMI rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:

Klasa I:

- Aspiryna powinna zostać podana natychmiast po przyjęciu do szpitala i kontynuowana u pacjentów, którzy dobrze tolerują leczenie (poziom wiarygodności: A).
- U pacjentów, którzy nie mogą przyjąć ASA z powodu nadwrażliwości lub poważnej nietolerancji pokarmowej, zalecane jest podanie dawki nasycającej, a następnie podtrzymującej kłopidogrelu (poziom wiarygodności: B), prasugrelu, w przypadku pacjentów leczonych PCI (poziom wiarygodności: C) lub tikagreloru (poziom wiarygodności: C).
- Pacjenci z UA/NSTEMI średniego i wysokiego ryzyka, u których została wybrana strategia leczenia inwazyjnego, powinni otrzymać skojarzone leczenie przeciwplatekowe (poziom wiarygodności: A). Podstawowym lekiem jest kwas acetylosalicylowy (poziom wiarygodności: A), a wyboru drugiego leku dokonuje się spośród następujących substancji:
 - przed PCI:
 - kłopidogrel (poziom wiarygodności: B),
 - tikagrelor (poziom wiarygodności: B),
 - inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A), przy czym zalecane są eptifibatyd i tirofiban (poziom wiarygodności: B);
 - w czasie PCI:
 - kłopidogrel, jeśli nie został włączony przed PCI (poziom wiarygodności: A),
 - prasugrel (poziom wiarygodności: B),
 - tikagrelor (poziom wiarygodności: B),
 - inhibitory GP IIb/IIIa i.v. (poziom wiarygodności: A).
- U pacjentów z UA/NSTEMI, u których zostanie wybrana początkowa konserwatywna (tj. nieinwazyjna) strategia leczenia, kłopidogrel lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) należy dodać do kwasu acetylosalicylowego jak najszybciej i podawać przez okres do 12 miesięcy.

- U pacjentów, u których początkowa konserwatywna strategia zostanie wybrana, w przypadku pojawiania się nawracających objawów, niedokrwienia, niewydolności serca lub poważnych arytmii powinno się wykonać angiografię diagnostyczną (poziom wiarygodności: A). Eptifibatyd lub tirofiban (poziom wiarygodności: A), kłopidogrel (dawka nasycająca, a następnie dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) lub tikagrelor (dawka nasycająca, a następnie codzienna dawka podtrzymująca) (poziom wiarygodności: B) powinny być dodane do ASA przed angiografią (poziom wiarygodności: C).
- Dawka nasycająca inhibitorów P2Y12 jest zalecana u pacjentów, u których planowana jest PCI. Stosowane są następujące schematy:
 - kłopidogrel 600 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B);
 - prasugrel 60 mg powinien być podany natychmiast i nie później niż 1 godzinę po PCI (poziom wiarygodności: B);
 - tikagrelor 180 mg powinien być stosowany jak najszybciej przed lub w czasie PCI (poziom wiarygodności: B).
- Czas trwania leczenia i zalecane dawki podtrzymujące są następujące:
 - u pacjentów po PCI powinno się stosować kłopidogrel 75 mg dziennie, prasugrel 10 mg dziennie lub tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie przez co najmniej 12 miesięcy (poziom wiarygodności: B);
 - jeżeli ryzyko krwawień przewyższa spodziewane korzyści płynące z zalecanego czasu trwania terapii inhibitorem P2Y12, należy wziąć pod uwagę wcześniejsze przerwanie terapii (poziom wiarygodności: C).

Klasa IIb:

- U pacjentów ze zdefiniowanym UA/NSTEMI poddawanych PCI w ramach wczesnej strategii inwazyjnej, stosowanie dawki nasycającej kłopidogrelu 600 mg, kolejno zwiększonej dawki podtrzymującej 150 mg na dobę przez 6 dni, a następnie 75 mg na dobę może być uzasadnione u pacjentów nieprzejawiających dużego ryzyka krwawienia.

Klasa III (szkodliwość):

- Prasugrel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).

Na podstawie wytycznych ACC/AHA⁶⁸ z 2013 roku dotyczących leczenia chorych ze STEMI rekomendacje dotyczące doustnej terapii przeciwplatekowej wg klas są następujące:

Klasa I:

-
- Pacjenci przyjmujący aspirynę powinni otrzymać 162-325 mg ASA przed PCI (poziom wiarygodności: B).
 - Po PCI, zażywanie ASA powinno być kontynuowane do końca życia (poziom wiarygodności: A).
 - U pacjentów poddawanych PCI należy zastosować jak najszybciej nasycającą dawkę inhibitora receptora P2Y12 (poziom wiarygodności: A):
 - kłopidogrel w dawce 600 mg (poziom wiarygodności: B);
 - prasugrel 60 mg (poziom wiarygodności: B);
 - tikagrelor 180 mg (poziom wiarygodności: B).
 - Leczenie inhibitorami P2Y12 powinno być kontynuowane przez 1 rok u pacjentów, którzy otrzymali stent (BMS lub DES) podczas pierwotnej PCI, z zastosowaniem następujących dawek podtrzymujących:
 - kłopidogrel 75 mg dziennie (poziom wiarygodności: B);
 - prasugrel 10 mg dziennie (poziom wiarygodności: B);
 - tikagrelor 90 mg 2 razy dziennie (poziom wiarygodności: B);

Klasa IIa:

- Po PCI uzasadnione jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawce 81 mg dziennie zamiast większych dawek podtrzymujących (poziom wiarygodności: B).

Klasa IIb:

- Kontynuacja DAPT poza 12 miesięcy może być rozważona u pacjentów poddanych implantacji DES (poziom wiarygodności: C).

Klasa III (szkodliwość):

- Prasugel nie powinien być stosowany u pacjentów z udarem lub TIA w wywiadzie (poziom wiarygodności: B).

1.1.6.5 Pozostałe wytyczne stosowania leków przeciwplatek w ostrych zespołach wieńcowych

Poniżej zestawiono w tabeli pozostałe zidentyfikowane wytyczne stosowania leków przeciwplatek w pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

Tabela 13. Podsumowanie pozostałych rekomendacji dla leków przeciwplatek w OZW.

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand⁶⁹	Australia i Nowa Zelandia	2011	<p><u>Wybór leczenia reperfuzyjnego w STEMI</u></p> <p>Należy rozważyć wczesną rutynową koronarografię i rewaskularyzację u pacjentów leczonych fibrynolitycznie, niezależnie od wyniku reperfuzji farmakologicznej (klasa i poziom wiarygodności: IA).</p> <p>Terapię przeciwplatekową należy kontynuować przez 12 miesięcy po implantacji DES (klasa i poziom wiarygodności: IIA).</p> <p><u>Leczenie przeciwzakrzepowe w STEMI</u></p> <p>U pacjentów poddawanych pierwotnej PCI w celu reperfuzji w STEMI lub rewaskularyzacji w OZW, należy rozważyć schemat leczenia wysokimi dawkami kłopidogrelu (600 mg doustny bolus i 150 mg na dobę przez 7 dni, a następnie co najmniej 12 miesięcy 75 mg/dzień) (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>U pacjentów poddawanych PCI, stosowanie silnych doustnych leków przeciwplatekowych (prasugrel i tikagrelor) powinno być traktowane jako alternatywne do kłopidogrelu w subpopulacjach o wysokim ryzyku nawrotu incydentów niedokrwienych (np. pacjenci z cukrzycą, zakrzepicą w stencie, nawracającymi zdarzeniami pomimo leczenia kłopidogrelem lub z wysokim obciążeniem widocznym w angiografii). Staranna ocena ryzyka krwawienia powinna być dokonana przed użyciem tych leków (klasa i poziom wiarygodności: IIB).</p> <p>Dla wszystkich pacjentów z NSTEMI z wysokim ryzykiem należy rozważyć metody redukujące ryzyko krwawienia (klasa i poziom wiarygodności: IA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leki przeciwzakrzepowe podawać w odpowiedniej dawce do masy ciała oraz czynności nerek (klasa i poziom wiarygodności: IA). • Unikać inhibitorów GP IIb/IIIa, chyba że występuje nawracające niedokrwienie w leczeniu standardowym. • Rozważyć dostęp promieniowy zamiast dostępu poprzez tętnicę udową do PCI. • Podczas PCI należy unikać prawego cewnikowania serca oraz wewnątrzortalnego balonu dopóki nie będzie wskazany oraz unikać długotrwałych procedur. <p>Dla NSTEMI należy prowadzić strategię poprzez ocenę ryzyka wystąpienia krwawień:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wybór najbardziej efektywnego antyplatekowego leku (prasugrel, tikagrelor) oraz wykorzystanie szybko oraz wielo działających środków. • Używanie środków przeciwplatekowych zapewniających niskie ryzyko krwawienia (kłopidogrel zamiast prasugrelu). • Należy minimalizować ilość podawanych leków.



Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
Canadian Cardiovascular Society ^{70,71,72}	Kanada	2011	<p>Najczęściej używanymi lekami przeciwplatekowymi są kwas acetylosalicylowy (ASA), tiklopidyna, kłopidogrel i dipiridamol. Do pojawiających się środków można zaliczyć także prasugrel, który został niedawno dopuszczony do obrotu i tikagrelor, który czeka na zatwierdzenie przez Health Canada.</p> <p>Tikagrelor ma siłę oraz szybkość działania podobną do tej, jaką posiada prasugrel. W przeciwieństwie do prasugrelu i kłopidogrelu, tikagrelor nie potrzebuje aktywacji metabolicznej i jest odwracalnym inhibitorem płytek P2Y12. Ze względu na krótki okres działania i szybką odwracalność należy go podawać dwa razy dziennie. Zalecany jest zarówno w STEMI, jak i w NSTEMI.</p> <p>Istnieje niewiele dowodów klinicznych na długoterminową skuteczność stosowania prasugrelu i tikagreloru u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w NSTEMI:</p> <p>Interwencje pilne: ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej) lub kłopidogrel (600 mg w dawce nasycającej). Należy rozważyć zastosowanie antagonistów GP IIb/IIIa u pacjentów opornych na leczeniu lub z kliniczną niestabilnością.</p> <p>Interwencje wczesne (w ciągu 48 godz.) – ASA, tikagrelor (180 mg w dawce nasycającej, a następnie 90 mg 2 razy dziennie, należy rozważyć dodatkowe 90 mg podczas PCI) lub kłopidogrel (600 mg w dawce nasycającej, a następnie 75 mg dziennie, należy także rozważyć 150 mg w 2-7 dniu, a następnie 75 mg dziennie u pacjentów poddawanych PCI).</p> <p>Selektywne interwencje/interwencje opóźnione – dawkowanie jak wyżej.</p> <p>Tikagrelor jest najlepszym zamiennikiem dla pacjentów, którzy wykazują nadwrażliwość na kłopidogrel. Tikagrelor i prasugrel zostały niedawno dopuszczone do użytku w Kanadzie.</p> <p>Sugerowane postępowanie w leczeniu antyplatekowym w STEMI:</p> <p>Za podstawowe leczenie uważa się podawanie ASA w dawce 160-325 mg, lub kłopidogrelu w dawce 600 mg lub 300 mg, a dla pacjentów powyżej 75 roku życia w dawce 75 mg.</p> <p>Prasugrel i tikagrelor są silniejsze i w większym stopniu niezawodne oraz posiadają szybszy początek działania w porównaniu z kłopidogrelem. Oba leki są alternatywą dla kłopidogrelu u pacjentów poddawanych pierwotnej PCI. Tikagrelor ma</p>

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
			udowodnione korzyści w porównaniu z kłopidogrelem.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health⁷³	Kanada	2011	<p>Aby zmniejszyć ryzyko ponownego zawału stosuje się kwas acetylosalicylowy oraz/lub kłopidogrel, prasugrel i tikagrelor. Kłopidogrel jest stosowany w celu zapobiegania incydom niedokrwiennym w STEMI oraz NSTEMI i podawany jest z aspiryną w prewencji zakrzepicy w stencie. Prasugrel również stosuje się wraz z aspiryną w celu zapobiegania incydom niedokrwiennym i zakrzepicy w stencie. Nowym lekiem o tym samym wskazaniu jest tikagrelor.</p> <p>Pacjenci z OZW mogą otrzymywać tikagrelor w dawce 90 mg dwa razy dziennie w połączeniu z ASA w dawce dziennej 75-162 mg przez okres 12 miesięcy. Kłopidogrel powinien być podawany w dawce 75 mg dziennie pacjentom, którzy nie tolerują ASA. U pozostałych pacjentów powinno się stosować kłopidogrel w dawce 75 mg dziennie w połączeniu z ASA w dawce 75-162 mg dziennie. Pacjenci z NSTEMI i STEMI wysokiego ryzyka powinni dostawać dawkę nasycającą 300-600 mg. Prasugrel powinien być podawany pacjentom z OZW w dawce 10 mg dziennie w połączeniu z ASA w dawce 52-162 mg dziennie przez okres 12 miesięcy.</p>
Institute for Clinical System Improvement⁷⁴	Stany Zjednoczone	2012	<p>Wszyscy pacjenci powinni otrzymać ASA w formie do żucia tak szybko, jak to możliwe i kontynuować leczenie do końca życia. Dawka nasycająca tienopirydyny jest zalecana dla pacjentów, u których planuje się wykonanie PCI: kłopidogrel w dawce 300-600 mg lub prasugrel w dawce 60 mg podane przed zabiegiem.</p> <p>Pacjenci ze STEMI, którzy poddawani są niepierwotnej PCI, powinni otrzymać następujące substancje:</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu oraz otrzymali kłopidogrel, powinni kontynuować stosowanie kłopidogrelu jako tienopirydyny z wyboru.</p> <p>Pacjenci, którzy zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu i nie otrzymali tienopirydyny, powinni otrzymać dawkę nasycającą kłopidogrelu 300-600 mg.</p> <p>Pacjenci, którzy nie zostali poddani leczeniu fibrynolitycznemu, powinni otrzymać albo kłopidogrel (300-600 mg), gdy znana jest anatomia i planowana PCI lub prasugrel (60 mg) niezwłocznie i nie później niż 1 godzinę po PCI.</p> <p>Przytacza się także zalecenia FDA, aby rozważyć podanie innych leków przeciwplatek lub inne dawkowanie kłopidogrelu</p>



Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
National Institute for Health and Clinical Excellence ⁷⁵⁷⁶	Wielka Brytania	2013 (STEMI)	<p>u pacjentów, którzy wykazują słaby metabolizm kłopidogrelu do formy aktywnej.</p> <p>Tikagrelor – rekomendacja NICE</p> <p>Wytyczne National Institute for Health and Clinical Excellence z 2013 r. w oparciu o dokument “Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes. NICE technology appraisal guidance 236” (2011 r.) rekomendują stosowanie tikagreloru w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w niskich dawkach przez okres do 12 miesięcy jako opcja leczenia pacjentów z STEMI planowanych do leczenia za pomocą PCI, NSTEMI oraz UA.</p> <p>STEMI</p> <p>Zgodnie z algorytmem leczenia przedstawionym w wytycznych, natychmiast po klinicznym rozpoznaniu STEMI powinno się zastosować u pacjentów kwas acetylosalicylowy, następnie po podjęciu decyzji o wykonaniu pierwotnej PCI należy dołączyć jeden z leków przeciwplatekcyjnych (kłopidogrel, tikagrelor lub prasugrel). Obecnie NICE nie rekomenduje prasugrelu w STEMI, do czasu aż obowiązujący dokument “Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention” (NICE technology appraisal guidance 182) zostanie zaktualizowany (planowana data zakończenia aktualizacji: sierpień 2014). Zostanie przeprowadzona nowa ocena uwzględniająca niższą cenę generycznego kłopidogrelu, co może mieć wpływ na efektywność kosztową prasugrelu.</p> <p>UA/NSTEMI</p> <p>Jak najszybciej należy podać dawkę nasycającą kwasu acetylosalicylowego 300 mg, a w przypadku przeciwwskazań do podania aspiryny, zastąpić ją kłopidogrelem.</p> <p>U pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych należy zastosować dawkę nasycającą 300 mg kłopidogrelu w skojarzeniu z aspiryną. Podobnie należy postąpić u pacjentów, u których planowana jest PCI w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala. Leczenie kłopidogrelem w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny powinno być kontynuowane przez 12 miesięcy.</p>
		2010 (NSTEMI)	

Organizacja	Kraj	Rok	Wytyczne
			<p>Prasugrel – rekomendacja NICE</p> <p>W oparciu o dokument “Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention” (NICE technology appraisal guidance 182) oraz uwzględniając najnowsze wytyczne NICE dla STEMI z 2013, stosowanie prasugrelu jest zalecane jako opcja terapeutyczna w skojarzeniu z aspiryną jedynie dla pacjentów z cukrzycą, którzy przeszli PCI lub dla pacjentów, u których wystąpiła zakrzepica w stencie w trakcie leczenia kłopidogrelem.</p>
Critical Pathways in Cardiology⁷⁷	Stany Zjednoczone	2011	<p>W rekomendacjach zaleca się stosowanie leku przeciwplatekowego, jakim jest prasugrel w terapii OZW. Najnowsze dane wskazują, że tikagrelor może być obiecującym lekiem przeciwplatekowym u pacjentów z OZW. Tikagrelor jest doustnym antagonistą ADP. Podaje się go w dawce nasycającej 180 mg i później w dawkach 90 mg dwa razy dziennie. Tikagrelor wydaje się równie skuteczny jak prasugrel i nie powoduje zwiększenia ryzyka ogólnych krwawień. Powoduje także zmniejszenie śmiertelności. Można spodziewać się, że tikagrelor będzie lekiem przeciwplatekowym, który będzie zastępował prasugrel i kłopidogrel w leczeniu pacjentów z OZW.</p>

1.1.6.6 Charakterystyka leków przeciwplatek

1.1.6.6.1 Leki hamujące aktywność cyklooksygenazy (COX-1)

Powszechnie stosowanym inhibitorem COX-1 jest kwas acetylosalicylowy (ASA). ASA podaje się wszystkim pacjentom z OZW, jeśli nie występują przeciwwskazania i zaleca się jego przyjmowanie do końca życia. Aspiryna powoduje długotrwałe zahamowanie aktywności płytek, co klinicznie objawia się jako wydłużenie czasu krwawienia. Enzym COX-1, hamowany przez ASA, uczestniczy w przekształceniu kwasu arachidonowego w prostaglandynę H₂ będącą prekursorem tromboksanu A₂. Tromboksan A₂ uczestniczy w amplifikacji sygnału aktywującego płytki krwi.

Ze względu na miejsce ASA w terapii OZW (podawany jest niezależnie od innego leczenia przeciwplatekowego), nie może stanowić komparatora dla tikagreloru.

1.1.6.6.2 Antagoniści płytkowego receptora glikoproteiny IIb/IIIa

Skutkiem działania antagonistów GP IIb/IIIa jest zahamowanie końcowego szlaku agregacji płytek krwi. Badania wykazały, że podawane doustnie zwiększają częstość krwawień i powikłań niedokrwienych. Obecnie dostępne leki z tej grupy to abciximab, tirofiban, eptifibatyd, które podaje się w postaci wlewów dożylnych.

Ze względu na sposób podania (wlewy iv) oraz miejsce w wytycznych postępowania klinicznego (patrz rozdział 1.1.5), leki z tej grupy nie mogą stanowić komparatorów dla tikagreloru.

1.1.6.6.3 Antagoniści receptora P2Y₁₂: tienopirydyny i cyklopentilo-triazolo-pirymidyny (analogi ATP)

Tienopirydyny (tiklopidyna, klopidoogrel, prasugrel) podawane są doustnie w postaci proleku. Aktywne metabolity powstają w wątrobie przy udziale izoenzymów cytochromu P-450. Jest to przyczyną opóźnionego działania tienopirydyn. Tienopirydyny nieodwracalnie łączą się z receptorem płytkowym P2Y₁₂, zmieniając jego konformację, co uniemożliwia przyłączenie cząsteczki ADP i aktywowanie płytek. Efekt działania polega na zahamowaniu agregacji płytek.⁷⁸

Na szczególną uwagę w tej grupie leków zasługuje **klopidoogrel**, który jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwplatekowym. Mechanizm działania klopidoogrelu powoduje nieodwracalne zahamowanie funkcji płytek krwi (utrzymujące się do końca życia danej populacji płytek, 7-10 dni). Zaobserwowano, że profil farmakodynamiczny klopidoogrelu różni się pomiędzy pacjentami, co ma odzwierciedlenie w skuteczności leczenia. Pacjenci, u których klopidoogrel nie wykazuje działania przeciwplatekowego, są bardziej narażeni na wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przyczyną niejednakowej

efektywności kłopidogrelu jest jego metabolizm. Różnice te mają podłoże genetyczne i dotyczą najczęściej aktywności izoenzymów cytochromu P-450 (głównie CYP2C19), które odpowiadają za przekształcenie proleku w aktywną cząsteczkę.^{79,80,81}

Kłopidogrel jest obecnie refundowany w ramach listy leków refundowanych z odpłatnością 30% w zależności od jednostki chorobowej przez okres:

- do 30 dni w przypadku stanu po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI),
- do 12 miesięcy w przypadku stanu po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI),
- do 6 tygodni od implantacji stentu w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami metalowymi,
- do 12 miesięcy od implantacji stentu w miażdżycy objawowej naczyń wieńcowych leczonej stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki.

Kłopidogrel, ze względu na swoje miejsce w wytycznych klinicznych dotyczących leczenia OZW (patrz rozdział 1.1), jest podstawowym komparatorem dla tikagreloru.

Tiklopidyna, kolejny lek z tej grupy, nie jest stosowany w praktyce klinicznej, stąd wartość tego leku jako komparatora dla tikagreloru jest ograniczona (patrz rozdział 2.2).

Prasugrel, nowy lek z grupy tinopirydyn, ma podobny mechanizm działania jak kłopidogrel. W Polsce prasugrel nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych (rekomendacja AOTM – patrz rozdział 2.2). Uzasadnienie odrzucenia tego leku jako potencjalnego komparatora dla tikagreloru przedstawiono w rozdziale 2.2.

Cyklopentylo-triazolo-pirymidyny. Podobnie jak tienopirydyny, leki z tej grupy wykazują wysokie powinowactwo do receptora P2Y₁₂. Mechanizm działania powoduje odwracalne zahamowanie aktywności płytek krwi. Poza tikagrelorem do grupy tej należą również:

- kangrelor, który ze względu na krótki okres połowicznego rozpadu (3-6 minut) podaje się dożylnie;
- elinogrel, który może być podawany doustnie i dożylnie; lek ten znajduje się w II fazie badań klinicznych (jedno badanie zostało zakończone, zakończenie drugiego zaplanowano na kwiecień 2010 r.).⁸²

Innym, nowym lekiem przeciwplateczkowym jest BX 667. Obecnie znajduje się w fazie badań przedklinicznych. Jest to mała cząsteczka, która odwracalnie hamuje aktywność receptora P2Y₁₂. Podawany jest doustnie w postaci proleku.⁸³

Ze względu na fakt, że opisane leki są w trakcie badań klinicznych, w chwili obecnej ich wartość jako potencjalnych komparatorów dla tikagreloru jest ograniczona.

1.2 Interwencja

1.2.1 Tikagrelor

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronach EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf

Nazwa produktu leczniczego

Brilique, 90 mg.

Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane.

Właściwości farmakologiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki hamujące agregację płytek z wyłączeniem heparyny, kod ATC: B01AC24

Brilique zawiera tikagrelor, należący do chemicznej klasy cyklopentylotriazolopirymidyn (CPTP), który jest selektywnym antagonistą receptora adenozynodifosforanowego (ADP). Działanie tikagreloru na receptor ADP P2Y₁₂ może zapobiegać aktywacji i agregacji płytek zależnej od ADP.

Tikagrelor jest aktywny po podaniu doustnym i w sposób odwracalny działa na receptor płytkowy ADP P2Y₁₂. Tikagrelor nie wpływa na wiązanie ADP, ale jego interakcja z receptorem płytkowym ADP P2Y₁₂ zapobiega przekazywaniu sygnału pobudzenia receptora.

U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową stosujących kwas acetylosalicylowy, tikagrelor wykazuje szybki początek działania farmakologicznego, czego przejawem jest średnie zahamowanie agregacji płytek (IPA) równe około 41% pół godziny po zastosowaniu tikagreloru w dawce nasycającej 180 mg z maksymalnym wpływem IPA równym 89% po upływie 2 do 4 godzin od zastosowania leku, utrzymującym się od 2 do 8 godzin. U 90% pacjentów największy stopień zahamowania płytek, przewyższający 70%, obserwowany jest po 2 godzinach od zastosowania leku.

Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatek nie jest pożądane, produkt Brilique należy odstawić na 7 dni przed zabiegiem. Jeśli planuje się wykonanie zabiegu CABG, ryzyko krwawienia związane ze stosowaniem tikagreloru jest większe w porównaniu z kłopidogrelem po zaprzestaniu stosowania leku na krócej niż 96 godzin przed zabiegiem.

Zmiana leczenia z kłopidogrelem na tikagrelor skutkuje zwiększeniem IPA o 26,4% w liczbach bezwzględnych, a zmiana z tikagreloru na kłopidogrel powoduje zmniejszenie IPA o 24,5% w liczbach bezwzględnych. U pacjentów stosujących

klopidogrel możliwa jest bezpośrednia zmiana terapii na lek Brilique, jeśli jest taka potrzeba. Nie badano zmiany terapii z prasugrelu na produkt Brilique.

Wskazania do stosowania

Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [NSTEMI] lub z uniesieniem odcinka ST [STEMI]), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG).

Dawkowanie

Stosowanie produktu leczniczego Brilique należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 180 mg (2 tabletki o mocy 90 mg) i kontynuować leczenie dawką 90 mg dwa razy na dobę.

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie stosować również kwas acetylosalicylowy (ASA), jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. Po zastosowaniu dawki początkowej kwasu acetylosalicylowego (ASA), dawka podtrzymująca ASA, w trakcie leczenia lekiem Brilique, powinna wynosić od 75 do 150 mg.

Czas trwania leczenia powinien wynosić do 12 miesięcy, chyba że istnieją wskazania kliniczne do przerwania stosowania produktu Brilique. Doświadczenie dotyczące stosowania leku dłużej niż 12 miesięcy jest ograniczone.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplatekowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego spowodowanych chorobą podstawową. Z tego powodu należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

Należy także unikać błędów w schemacie dawkowania. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę 90 mg (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania.

U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie ma danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów dializowanych i dlatego nie zaleca się stosowania produktu Brilique w tej grupie pacjentów.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań dotyczących stosowania produktu Brilique u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby. Z tego powodu jego stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby umiarkowaną do ciężkiej jest przeciwwskazane.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku Brilique u dzieci w wieku poniżej 18. roku życia w zatwierdzonych dla dorosłych wskazaniach.

Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Czynne krwawienie patologiczne.
- Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie.
- Umiarkowane do ciężkiego zaburzenie czynności wątroby.
- Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir, atazanawir) jest przeciwwskazane, ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor.

1.2.2 Rekomendacje agencji oceny technologii medycznych


Na stronie polskiej Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) odnaleziono jedno stanowisko Rady Przejrzystości z dnia 13 lutego 2012 r. w zakresie zakwalifikowania leku Brilique (tikagrelor) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym we wskazaniu: zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)), jako świadczenia gwarantowanego. Rada Przejrzystości **uważa za zasadne** zakwalifikowanie leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)), jako świadczenia gwarantowanego, u chorych z podwyższonym stężeniem troponiny T, przewidzianych do leczenia za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej, pod warunkiem przynajmniej czterokrotnego zmniejszenia kosztu leku.

W uchwale Rady Przejrzystości nr 202 z dnia 16 lipca 2012 ws. uzasadnienia stanowiska, Rada Przejrzystości uzupełnia stanowisko nr 1/2012 z dnia 13 lutego 2012 r. w sprawie zakwalifikowania leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA), w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna

dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)), jako świadczenia gwarantowanego. W opinii Rady lek Brilique (tikagrelor) daje niewielkie dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia kłopidogrelem, zaś dużą barierą jest obecna cena leku, co powoduje, że ewentualne wprowadzenie go do refundacji wiązałoby się ze zwiększonymi wydatkami dla płatnika ok. 300 milionów złotych rocznie.

Tabela 14. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla tikagreloru.

Nr stanowiska	Data wydania	Lek	Rekomendacja	Uzasadnienie
1/2012	13 lutego 2012	tikagrelor	pozytywna (pod warunkiem zmniejszenia kosztu leku)	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości:</p> <p>Rada uważa za zasadne zakwalifikowanie leku Brilique (tikagrelor) we wskazaniu: w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub z uniesieniem odcinka ST (STEMI), w tym u pacjentów leczonych farmakologicznie lub za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI) lub pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG)), jako świadczenia gwarantowanego, u chorych z podwyższonym stężeniem troponiny T, przewidzianych do leczenia za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej, pod warunkiem przynajmniej czterokrotnego zmniejszenia kosztu leku. Rekomendacja jest ważna na okres 2 lat.</p> <p>Uzasadnienie z dnia 16 lipca 2012:</p> <p>Lek Brilique (tikagrelor), dopuszczony do obrotu dwa lata temu, daje niewielkie dodatkowe korzyści kliniczne w porównaniu do leczenia kłopidogrelem. Jego skuteczność została udowodniona w badaniu klinicznym PLATO. Dużą barierą jest obecna cena leku, co powoduje, że ewentualne wprowadzenie go do refundacji</p>



				więzałoby się ze zwiększonymi wydatkami dla płatnika ok. 300 milionów złotych rocznie.
--	--	--	--	--

Przeszukano również strony internetowe następujących agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA oraz innych:

- Centre for Reviews and Dissemination (CRD) – Wielka Brytania;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Wielka Brytania;
- National Horizon Scanning Centre (NHSC) – Wielka Brytania;
- Greater Manchester Medicines Management Group (GMMMGM) – Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) – Walia;
- Scottish Medicines Consortium (SMC) – Szkocja;
- Haute Autorité de Santé (HAS) – Francja;
- Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI) – Belgia;
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE) – Belgia;
- College Voor Zorgverzekeringen (CVZ) – Holandia;
- Gezondheidsraad (GR) – Holandia;
- the Medical and Health Research Council of The Netherlands (ZonMw) – Holandia;
- Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU) – Szwecja;
- TLV – The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) – Szwecja;
- Danish Centre for Health Technology Assessment (DACEHTA) – Dania;
- Státní ústav pro kontrolu léčiv (SUKL) – Czechy;
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) – Niemcy;
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) – USA;
- Food and Drug Administration (FDA) – USA;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – Kanada;
- Institute for Clinical Effectiveness and Health Policy (IECS) – Argentyna;
- Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT-CGATS) – Brazylia;
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australia;
- Health Services Assessment Collaboration (HSAC) – Nowa Zelandia.

Na stronach 14 agencji nie odnaleziono jednoznacznych ocen technologii medycznej, jaką jest tikagrelor. Na stronach 9 agencji oceny technologii medycznych odnaleziono

pozytywne rekomendacje dla tikagreloru w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych.

W 2011 r. brytyjska agencja NICE wydała pozytywną rekomendację dla tikagreloru. Agencja rekomenduje stosowanie tikagreloru w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny. Lek jest wskazany przez okres do 12 miesięcy jako opcja terapeutyczna u dorosłych z OZW:


- z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zostanie wykonana pierwotna PCI;
- z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI);
- z niestabilną dławicą piersiową.

W przypadku podejmowania decyzji o leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej tikagrelorem istotne znaczenie mają: wiek co najmniej 60 lat, przebyty zawał serca, przebyte CABG, choroba wieńcowa ze zwężeniem 50% lub więcej w co najmniej dwóch naczyniach, przebyty udar niedokrwieny lub TIA, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, przewlekła choroba nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min). Leczenie tikagrelorem należy rozpocząć od dawki nasycającej 180 mg, a następnie kontynuować leczenie tikagrelorem w dawce 90 mg podawanym dwa razy dziennie przez 12 miesięcy. Jednocześnie zaleca się podawanie ASA w dawce 75-150 mg, jeśli nie istnieją przeciwwskazania do jej stosowania. Ticagrelor nie jest wskazany u osób z aktywnymi patologicznymi krwawieniami, krwawieniami śródczaszkowymi w wywiadzie lub umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością wątroby. Ponadto, jednoczesne stosowanie tikagreloru z silnymi inhibitorami receptora CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir lub atazanawir) jest również przeciwwskazane.

W 2008 r. brytyjskie *National Horizon Scanning Centre* wydało pozytywną rekomendację. Agencja rekomenduje tikagrelor w zapobieganiu zakrzepowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (w tym zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI).

W 2012 r. *Greater Manchester Medicines Management Group* wydała pozytywną opinię, rekomendując tikagrelor w skojarzeniu z aspiryną przez 12 miesięcy w prewencji zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z STEMI/NSTEMI/UA, którzy przeszli PCI lub CABG.

Scottish Medicines Consortium w 2011 r. wydało pozytywne stanowisko, zgodnie z którym tikagrelor wskazany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce przeciwzakrzepowej u dorosłych pacjentów z OZW (niestabilna dusznica bolesna, zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST), u których planowane są zabiegi PCI lub CABG. W uzasadnieniu SMC wskazuje, że w leczeniu skojarzonym z aspiryną tikagrelor wykazał znaczne zmniejszenie częstości



zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z innymi lekami przeciwplatekowymi, bez znaczącego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień.

W 2011 roku *Haute Autorité de Santé* wydało pozytywną rekomendację, w której zaleca umieszczenie na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego tikagreloru we wskazaniu ostre zespoły wieńcowe.

W 2011 roku szwedzka agencja TLV wydała pozytywną rekomendację, w której zaleca umieszczenie na liście leków refundowanych tikagreloru wskazanego w prewencji przeciwzakrzepowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.

W 2011 r. niemiecka agencja IQWiG wydała pozytywną opinię dotyczącą stosowania tikagreloru. W opinii agencji tikagrelor jest wskazany w leczeniu pacjentów z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową, a w przypadku pacjentów ze STEMI brak jest wystarczających dowodów. Warto przy tym zauważyć, że na podstawie danych dostarczonych przez producenta tikagreloru, wstępnie oceniono korzyści z jego stosowania w różnych wskazaniach tj. populacjach. Skala ocen wyniosła od 1 do 6, gdzie 1 oznaczało „istotną dodatkową korzyść” a 6 „mniejszą korzyść niż w przypadku komparatora”. Do oceny tikagreloru IQWiG zdefiniowało 4 populacje pacjentów z następującymi komparatorami, które odpowiadały aktualnej praktyce klinicznej w danych subpopulacjach:

- Populacja NSTEMI/UA: kłopidogrel + ASA
- Populacja STEMI/PCI: prasugrel + ASA
- Populacja STEMI/CABG: ASA w monoterapii
- Populacja STEMI leczona nieinwazyjnie: kłopidogrel + ASA

Szacuje się, że 72% wszystkich pacjentów z OZW w Niemczech, to pacjenci z NSTEMI/UA. Wstępnie, IQWiG przyznał następujące oceny:

- „Znaczna dodatkowa korzyść” (ocena 2) dla populacji NSTEMI/UA
- „Nie udowodniono dodatkowych korzyści” (ocena 5) dla trzech powyżej zdefiniowanych subpopulacji STEMI

IQWiG podkreśla, że nie ma badań typu head-to-head porównujących tikagrelor z prasugrelem w populacji STEMI/PCI oraz porównujących tikagrelor z ASA w monoterapii w populacji STEMI/CABG.

W 2011 roku FDA wydała pozytywną rekomendację, w której zaleca stosowanie tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych, z zaznaczeniem, że skojarzona dzienna dawka aspiryny nie może być większa niż 100 mg. Stosowanie ASA w dawce wyższej niż 100 mg dziennie obniża skuteczność tikagreloru.

W 2011 r. kanadyjska agencja CADTH wydała pozytywną rekomendację, w której wskazuje tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym jako opcję terapeutyczną w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW, którzy będą leczeni farmakologicznie lub PCI, lub CABG.

Australijska agencja PBAC zaleca finansowanie tikagreloru (Brilinta) w tabletkach 90 mg w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) w połączeniu z aspiryną.

Szczegółowe zestawienie rekomendacji poszczególnych agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
Europa	Wielka Brytania	CRD	b.d.	-	-
		NICE	pozytywna	10.2011	Tikagrelor w skojarzeniu z niskimi dawkami aspiryny jest wskazany przez okres do 12 miesięcy jako opcja terapeutyczna u dorosłych z OZW: z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), u których zostanie wykonana pierwotna PCI; z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI); z niestabilną dławicą piersiową. W przypadku podejmowania decyzji o leczeniu niestabilnej dławicy piersiowej tikagrelorem istotne znaczenie mają: wiek co najmniej 60 lat, przebyty zawał serca, przebyte CABG, choroba wieńcowa ze zwężeniem 50% lub więcej w co najmniej dwóch naczyniach, przebyty udar niedokrwienny lub TIA, cukrzyca, choroba tętnic obwodowych, przewlekłe zaburzenia czynności nerek.
		NHSC	pozytywna	06.2008	Tikagrelor jest wskazany w zapobieganiu zakrzepowym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (w tym zawał serca i udar mózgu) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (niestabilna dusznica bolesna, zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI) lub zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI).
		GMMMG	pozytywna	06.2012	Tikagrelor jest rekomendowany w skojarzeniu z aspiryną przez 12 miesięcy w prewencji zakrzepowych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z STEMI/NSTEMI/UA, którzy przeszli interwencję wieńcową. U pozostałych pacjentów lekiem pierwszego wyboru pozostaje kłopidogrel.
		AWMSG	b.d.	-	-

Tikagrelor (Brilique®) w prewencji wtórnej ostrych zespołów wieńcowych – analiza efektywności klinicznej

Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
		SMC	pozytywna	05.2011	Tikagrelor jest wskazany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w profilaktyce przeciwzakrzepowej u dorosłych pacjentów z OZW (niestabilna dusznicza bolesna, zawał serca z uniesieniem odcinka ST, zawał serca bez uniesienia odcinka ST), u których planowane są zabiegi PCI lub CABG. W leczeniu skojarzonym z aspiryną tikagrelor wykazał znaczne zmniejszenie częstości zdarzeń niedokrwiennych w porównaniu z innymi lekami przeciwplatekowymi, bez znaczącego zwiększenia częstości występowania ciężkich krwawień.
	Francja	HAS	pozytywna	12.2011	Zaleca się umieszczenie na liście leków refundowanych i na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego tikagreloru we wskazaniu ostre zespoły wieńcowe.
	Belgia	INAMI	b.d.	-	-
		KCE	b.d.	-	-
	Holandia	CVZ	b.d.	-	-
		GR	b.d.	-	-
		ZonMw	b.d.	-	-
	Szwecja	SBU	b.d.	-	-
	Szwecja	TLV	pozytywna	06.2011	Zaleca się umieszczenie na liście leków refundowanych tikagreloru wskazanego w prewencji przeciwzakrzepowej u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi.
	Dania	DACEHTA	b.d.	-	-
	Czechy	SUKL	b.d.	-	-
	Niemcy	IQWiG	pozytywna	10.2011	Po zakończeniu wczesnej oceny technologii medycznej, jaką jest tikagrelor, IQWiG wydał pozytywną opinię dotyczącą leczenia przeciwplatekowego, przy czym



Region	Kraj	Agencja	Rekomendacja	Miesiąc i rok	Komentarz
					znaczne korzyści będą odnosić pacjenci z NSTEMI i niestabilną dławicą piersiową. W przypadku pacjentów ze STEMI brak dowodów wskazujących na dodatkowe korzyści w populacjach STEMI
Ameryka Północna	USA	AHRQ	b.d.	-	-
		FDA	pozytywna	07.2011	FDA rekomenduje stosowanie tikagreloru w ostrych zespołach wieńcowych, z zaznaczeniem, że skojarzona dzienna dawka aspiryny nie może być większa niż 100 mg.
	Kanada	CADTH	pozytywna (pod warunkiem obniżenia ceny)	11.2011	Tikagrelor w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym jest wskazany w prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW, którzy będą leczeni farmakologicznie lub PCI, lub CABG. Dzienny koszt tikagreloru w dawce 90 mg dwa razy dziennie wynosi 2,96 \$ i jest wyższy od kosztu kłopidogrelu w dawce 75 mg dziennie, który wynosi 2,58 \$.
Ameryka Południowa	Argentyna	IECS	b.d.	-	-
	Brazylia	DECIT-CGATS	b.d.	-	-
Australia i Oceania	Australia	PBAC	pozytywna	2011	Zaleca się finansowanie tikagreloru (Brilinta) w tabletkach 90 mg w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych (zawał serca lub niestabilna dławica piersiowa) w połączeniu z aspiryną.
	Nowa Zelandia	HSAC	b.d.	-	-

Legenda: b.d. – brak rekomendacji.

1.3 Komparatory

1.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, 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.

Zgodnie z Rozporządzeniem 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, analiza kliniczna, powinna zawierać opis technologii opcjonalnych, tj. procedur medycznych w rozumieniu art. 5 pkt 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, tj. technologii opcjonalnych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

	[Redacted]		
--	------------	--	--

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted section header]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

1.3.2 Klopido~~g~~rel

W poniższym rozdziale przedstawiono charakterystykę wybranego komparatora: klopido~~g~~relu, w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego dostępną na stronach www.ema.europa.eu oraz status finansowania klopido~~g~~relu ze środków publicznych.

Nazwa chemiczna: clopidogrelum

Właściwości farmakologiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory agregacji płytek z wyłączeniem heparyny,
Kod ATC: B01AC-04.

Klopido~~g~~rel jest prolekiem, a jeden z jego aktywnych metabolitów hamuje agregację płytek krwi. Aby powstał czynny metabolit klopido~~g~~relu o działaniu hamującym agregację płytek, klopido~~g~~rel musi zostać zmetabolizowany przez enzymy cytochromu CYP450. Aktywny metabolit klopido~~g~~relu wybiórczo hamuje wiązanie difosforanu adenozyminy (ADP) z jego receptorem płytkowym P2Y₁₂ i dalszą aktywację kompleksu glikoprotein GPIIb/IIIa, w której pośredniczy ADP, co powoduje zahamowanie agregacji płytek krwi. Z uwagi na nieodwracalny charakter modyfikacji receptora płytkowego, płytki poddane działaniu klopido~~g~~relu pozostają pod jego wpływem przez resztę życia (około 7-10 dni), a powrót prawidłowej czynności płytek krwi występuje z szybkością zgodną z obrotem płytek w ustroju. Klopido~~g~~rel hamuje również agregację płytek krwi

indukowaną przez innych agonistów niż ADP, poprzez zablokowanie nasilonej aktywacji płytek krwi przez uwolniony ADP.

Ponieważ aktywny metabolit kłopidogrelu powstaje na skutek metabolizmu regulowanego przez enzymy CYP450, z których część wykazuje polimorfizm lub ich aktywność może być zahamowana przez inne leki, nie u wszystkich pacjentów dochodzi do oczekiwanego zahamowania agregacji płytek krwi.

Wskazania do stosowania:

U dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:

- U pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od kilku do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.
- U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:
 - Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA);
 - Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.


Dawkowanie:

- Dorośli i osoby w podeszłym wieku:

Kłopidogrel należy podawać w pojedynczej dawce 75 mg na dobę, z jedzeniem lub bez jedzenia.

U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:

 - Bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q): leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od pojedynczej dawki nasycającej 300 mg i następnie kontynuować dawką 75 mg na raz na dobę (z kwasem acetylosalicylowym 75 mg do 325 mg na dobę). Ponieważ większe dawki ASA były związane z większym ryzykiem krwawienia, zaleca się aby dawka ASA nie była większa niż 100 mg. Optymalny czas leczenia nie został wyraźnie ustalony. Dane z badań klinicznych potwierdzają stosowanie do 12 miesięcy, a maksymalnie korzystny efekt obserwowano po 3 miesiącach.
 - Z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST: leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć od dawki nasycającej 300 mg, a następnie podawać dawkę 75 mg raz na dobę w skojarzeniu z ASA i lekami trombolitycznymi lub bez leków trombolitycznych. U pacjentów powyżej 75. roku życia leczenie kłopidogrelem należy rozpocząć bez podawania



dawki nasycającej. Leczenie skojarzone należy rozpocząć jak najszybciej po wystąpieniu objawów i kontynuować przez co najmniej 4 tygodnie. Nie badano korzyści z jednoczesnego stosowanie kłopidogrelu i ASA w tym modelu leczenia.*

Osoby ze słabo metabolizującym izoenzymem CYP2C19 gorzej odpowiadają na leczenie kłopidogrelem. Dotąd nie ustalono optymalnego dawkowania kłopidogrelu u osób słabo metabolizujących.

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek jest ograniczone.

Doświadczenie terapeutyczne u pacjentów z umiarkowanie nasilonymi chorobami wątroby, którzy mogą mieć skłonności do krwawień jest ograniczone.

Ograniczenia stosowania kłopidogrelu:

- Zmienna indywidualna odpowiedź na kłopidogrel.
- Interakcje z inhibitorami pompy protonowej. Badania wykazały, że inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza omeprazol zmniejszają działanie przeciwplatek kłopidogrelu i efektywność kliniczną kłopidogrelu, prawdopodobnie przez hamowanie enzymu CYP2C19.^{99,100,101,102,103,104}
- Oporność lub nieskuteczna terapia kłopidogrelem uwarunkowana genetycznie. Według badań klinicznych odsetek braku odpowiedzi na leczenie kłopidogrelem wynosi od 4% do 30% w ciągu 24 godzin.^{105,106}
- Nieodwracalne działanie przeciwplatek kłopidogrelu ogranicza możliwość stosowania go u pacjentów wymagających przeprowadzenia zabiegu rewaskularyzacji. Istnieje możliwość wystąpienia krwawień u pacjentów wymagających zabiegu rewaskularyzacji w ciągu 5 dni od podania kłopidogrelu.¹⁰⁷
- Stosunkowo powolny początek działania.
- Trudności w ustaleniu optymalnej dawki kłopidogrelu.

1.3.3 Status finansowania

Dostępne na polskim rynku produkty kłopidogrelu są współfinansowane ze środków publicznych w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wydawanych pacjentowi za odpłatnością 30% w następujących wskazaniach:

* Należy zwrócić uwagę na rozbieżności między dawkami zarejestrowanymi (dawka wysycająca 300 mg) a dawkami zalecanymi w wytycznych (dawka wysycająca 600 mg).

- stan po zawale mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania;
- stan po zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania;
- miażdżyca objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6 tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom.

Klopidogrel znajduje się w grupie limitowej nr 23.1: „Doustne leki przeciwplatekcyjne – klopidogrel”, a podstawą limitu jest preparat Agregex. W poniższej tabeli zestawiono refundowane preparaty klopidogrelu.

Tabela 18. Preparaty klopidogrelu objęte refundacją.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Limit finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Agregex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990754748	19,87	21,06	26,72	30%	8,02
Areplex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909991167011	33,48	35,49	26,72	30%	22,45
Carder, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990760244	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Clopidix, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990625826	21,00	22,26	26,72	30%	9,22
Clopidogrel Apotex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (PVC/PE/PVDC/Alu)	5909990774401	24,84	26,33	26,72	30%	13,29
Clopidogrel GSK, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt. Alu/Alu)	5909990768776	21,60	22,90	26,72	30%	9,86
Clopidogrel KRKA, tabl. powł., 75 mg	28 szt.	5909991029388	18,36	19,46	25,12	30%	7,54
Clopidogrel Teva, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (blist. Alu/Alu)	5909990718245	24,84	26,33	26,72	30%	13,29
Clopigamma, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990775750	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Clopinovo, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990768141	32,94	34,92	26,72	30%	21,88
Cloropid, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990851300	16,63	17,63	23,28	30%	6,98
Egitromb, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (4 blist. po 7 szt.)	5909990724536	42,12	44,65	26,72	30%	31,61
Grepid, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (PVC/PVDC/alu)	5909990727667	17,60	18,66	24,32	30%	7,30
Pegorel, tabl. powł., 75 mg	28 tabl.	5909990793730	17,66	18,72	24,38	30%	7,31
Plavocorin, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990762729	23,76	25,19	26,72	30%	12,14
Tessyron, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (2 blist. po 14 szt.)	5909990764006	18,36	19,46	25,12	30%	7,54
Trogran, tabl., 75 mg	28 tabl.	5909990762194	24,68	26,16	26,72	30%	13,12
Trombex, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (but.)	5909990712793	30,24	32,05	26,72	30%	19,01
Trombex, tabl. powł., 75 mg	30 tabl. (but.)	5909990712809	38,19	40,48	28,63	30%	26,32
Trombex, tabl. powł., 75 mg	90 tabl. (but.)	5909990712830	106,92	113,34	85,89	30%	64,48
Vixam, tabl., 75 mg	30 tabl.	5909990866533	23,76	25,19	28,63	30%	11,03
Zyllt, tabl. powł., 75 mg	28 tabl. (blist. OPA/AL/PVC)	5909991109219	21,00	22,26	26,72	30%	9,22


1.4 Oceniane punkty końcowe


Ze względu na specyfikę jednostki chorobowej jaką jest OZW, którą charakteryzuje wysoki odsetek zgonów i ciężkich powikłań klinicznych, takich m.in., jak niewydolność serca i udary, w analizie efektywności klinicznej należy uwzględnić przede wszystkim istotne klinicznie, tzw. twarde punkty końcowe, w tym w szczególności:

- zgony,
- zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zawały serca,
- udary,
- zabiegi rewaskularyzacji naczyń.

Ze względu na możliwą niską częstość występowania poszczególnych istotnych klinicznie punktów końcowych (ograniczony okres obserwacji w ramach kontrolowanych badań klinicznych), uzasadniona jest również analiza złożonych punktów końcowych, uwzględniających wymienione istotne punkty kliniczne obserwacji.







Ze względu na specyfikę interwencji, która wiąże się z potencjalnym upośledzeniem hemostatycznej funkcji płytek szczególnie istotnym przedmiotem obserwacji powinny być działania niepożądane, takie jak:

- krwawienia łącznie,
- ciężkie krwawienia,
- niewielkie krwawienia.

Przedmiotem analizy powinny być również inne istotne klinicznie działania niepożądane, w tym szczególnie działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

W schemacie problemu decyzyjnego, jako efektu zdrowotnego nie uwzględniono zastępczych punktów końcowych, takich jak poziom zahamowania agregacji płytek. Badania laboratoryjne oceniające agregację płytek nie mają przełożenia na istotne klinicznie punkty końcowe, również w podgrupie pacjentów, u których podawanie klopidoogrelu nie przynosi efektu terapeutycznego.

2 Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru (Brilique®) stosowanego u dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) oraz wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 60 ml/min określonym przy przyjęciu do szpitala lub innej placówki stawiającej diagnozę OZW, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym, przez 12 miesięcy, w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym.

W celu umożliwienia gruntownej oceny leku przeprowadzono analizę zarówno we wnioskowanej populacji docelowej pacjentów OZW z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min, jak również w populacji ogólnej i we wszystkich predefiniowanych podgrupach badania PLATO.

Tabela 19. Proponowany schemat decyzyjny w oparciu o PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> • Chorzy z ostrym zespołem wieńcowym (OZW), w tym: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), ○ zawałem serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI), ○ niestabilną dusznicą bolesną (UA), ○ inne predefiniowane w badaniu PLATO populacje w tym wnioskowana populacja z OZW, u których eGFR przy przyjęciu wynosi <60 ml/min.
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none"> • Tikagrelor w skojarzeniu z ASA.
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> • Kłopidogrel w skojarzeniu z ASA;
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • Kliniczne punkty końcowe, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, • zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • częstość innych zdarzeń związanych z wystąpieniem OZW. • Działania niepożądane, takie jak: <ul style="list-style-type: none"> • częstość krwawień zagrażających życiu: krwawienia będące przyczyną zgonów, krwawienia wewnątrzczaszkowe, wewnątrzserdciowe z tamponadą serca, wstrząs hipowolemiczny lub hipotensja wymagające interwencji farmakologicznej albo chirurgicznej, krwawienia, na skutek których poziom hemoglobiny spadł o $\geq 5,0$ g/dl, transfuzja co najmniej 4 jednostek czerwonych krwinek; • częstość ciężkich krwawień: krwawienia prowadzące do znacznego pogorszenia zdrowia, krwawienia, na skutek których poziom hemoglobiny spadł o od $\geq 3,0$ do $< 5,0$ g/dl, transfuzja 2 lub 3 jednostek czerwonych krwinek; • inne istotne klinicznie działania niepożądane.



2.1 Uzasadnienie doboru populacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3 Metodyka

3.1 Metody poszukiwania badań klinicznych

3.1.1 Strategia

[Redacted text block containing the methodology for clinical trial searches]

[Redacted]

3.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

3.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

[Redacted text]

3.1.4 Strategia ekstrakcji danych

[Redacted text]

3.1.5 Ocena jakości badań klinicznych

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

3.2 Strategia analizy badań

3.2.1 Skuteczność leczenia

[Redacted]

3.2.2 Bezpieczeństwo leczenia

[Redacted]

4 Wyniki

4.1 Liczba dostępnych badań pierwotnych i wtórnych

W toku przeszukiwań baz danych 1361 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod kątem zgodności z tematem opracowania. Następnie pełne teksty zostały poddane szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Spośród tych prac do opracowania włączono 37 opracowań pierwotnych, które dotyczyły 2 kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją. Dodatkowo, w oparciu o referencje zidentyfikowano jedną pracę. W toku przeszukiwań abstraktów konferencyjnych z konferencji organizowanych przez ACC (American College of Cardiology) i ESC (European Society of Cardiology) zidentyfikowano 24 abstrakty konferencyjne, z których ekstrahowano dane opisujące wymienione wcześniej kontrolowane badania kliniczne. [REDACTED]

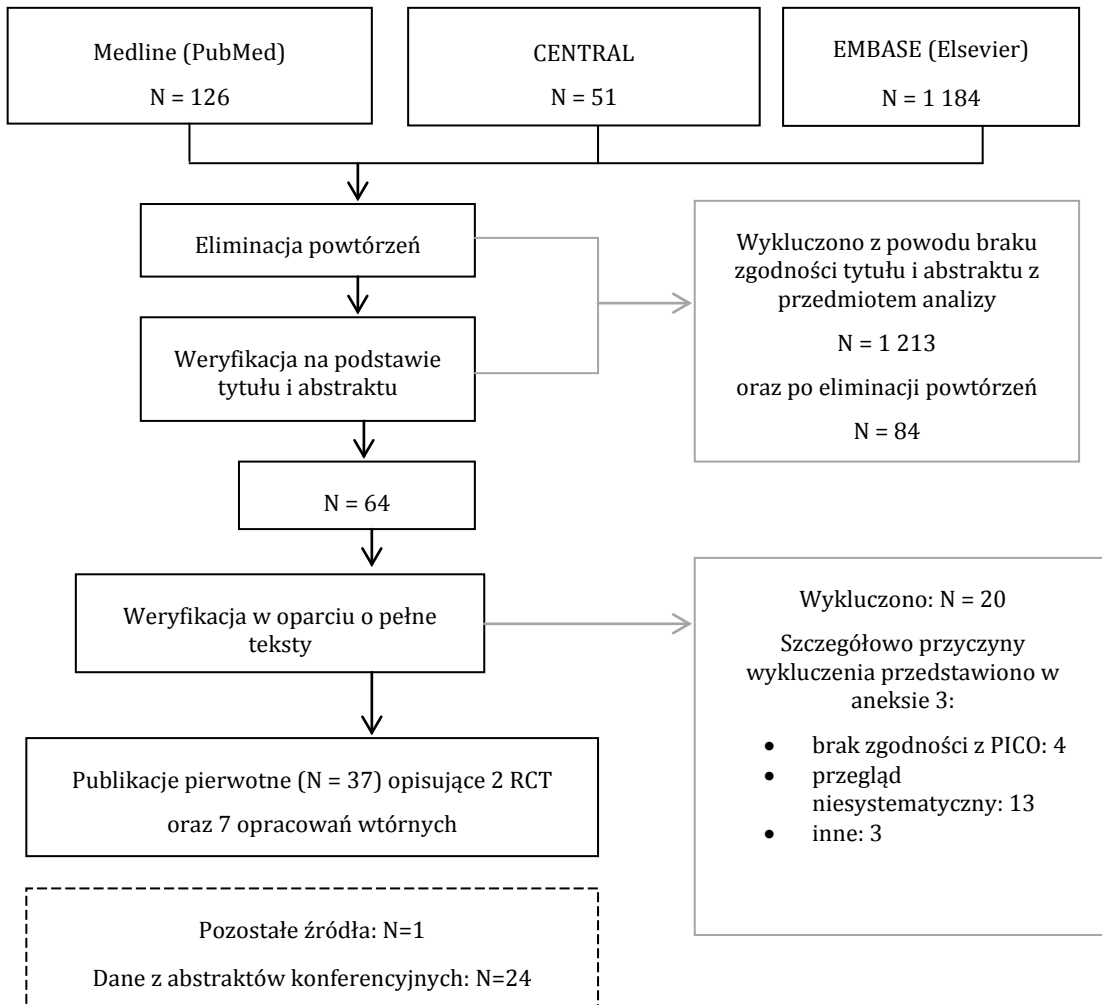
Wykaz badań klinicznych spełniających kryteria włączenia i wyłączenia do opracowania przedstawiono w aneksie 2. Przyczyny wykluczenia pozostałych prac przedstawiono w aneksie 3.

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych spełniających kryteria przeglądu systematycznego piśmiennictwa opisujące skuteczność lub bezpieczeństwo tikagreloru, prasugrelu i kłopidogrelu.

Diagram przedstawiający proces selekcji badań włączonych do opracowania przedstawiono na rycinie 3.

Nie było istotnych niezgodności pomiędzy autorami [REDACTED] w zakresie selekcji prac.

Rycina 9. Selekcja prac do opracowania.



4.2 Jakość dostępnych badań pierwotnych

Podsumowanie jakości (skala Jadad) badań włączonych do przeglądu systematycznego przedstawiono w aneksie 4. Podsumowanie metodyki badań przedstawiono w aneksie 4 i 7.

Zidentyfikowano dwa badania, opisane w pełnych raportach, w których komparatorem był kłopidogrel:

- tikagrelor vs kłopidogrel – badania PLATO, DISPERSE-2.

Badania, w których interwencją był tikagrelor ze względu na badaną populację podzielono na:

- badania w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (DISPERSE-2);
- badania w populacji z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST lub bez (cała populacja badanie PLATO);
- badania w populacji z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST (podgrupa badania PLATO).

Protokół badania PLATO przewidywał podanie dawki wysycającej tikagreloru i kłopidogrelu, a następnie kontynuowanie terapii dawką podtrzymującą.

W badaniu DISPERSE-2, pacjenci randomizowani do grupy kłopidogrelu otrzymywali dawkę nasycającą, a następnie kontynuowali terapię dawką podtrzymującą. Pacjenci z grup tikagrelor 90 mg i tikagrelor 180 mg byli dodatkowo randomizowani do podgrup otrzymujących lub nie dawkę nasycającą tikagreloru.


We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali dodatkowo kwas acetylosalicylowy. Przeciwwskazaniem była nietolerancja kwasu acetylosalicylowego.

W badaniu PLATO kontrolą dla tikagreloru był kłopidogrel. Protokół badania przewidywał 12-miesięczny okres obserwacji, ale pacjenci opuszczali badanie w 6. lub 9. miesiącu, jeśli osiągnięta została docelowa liczba 1780 zdarzeń składających się na pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim była śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar.

W badaniu DISPERSE-2 kontrolą dla tikagreloru był kłopidogrel, protokół badania przewidywał 1-3-miesięczny okres obserwacji.

Oba badania przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Autorzy badania DISPERSE-2 nie opisali sposobu ani szczegółów zaślepienia.

W obu badaniach proces randomizacji był skuteczny – wewnątrz poszczególnych badań analizowane populacje były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki klinicznej i demograficznej – patrz aneks 4.



Badanie PLATO objęło populację pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (STEMI, NSTEMI, UA) z objawami, które wystąpiły w ciągu 24 godzin poprzedzających randomizację. Badanie DISPERSE-2 objęło populację pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST.

Badanie PLATO przeprowadzono w oparciu o analizę ITT. Do analizy skuteczności włączono wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu DISPERSE-2 autorzy nie podali informacji na temat ewentualnej analizy ITT.

W obu badaniach podano liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli obserwacji – aneks 5. Szczegółowe przyczyny nieukończenia opisano tylko w badaniu PLATO.

Oba badania były międzynarodowymi badaniami wieloośrodkowymi. Badanie PLATO przeprowadzono w 862 ośrodkach w 43 krajach i objęło 18 624 pacjentów. Badanie DISPERSE-2 było mniej liczne – 990 włączonych pacjentów z 152 ośrodków w 14 krajach.

Protokoły badań zostały opisane i nie uległy zmianie w trakcie ich przeprowadzenia. Metody statystyczne zostały szczegółowo opisane w obu badaniach. Uzasadnienie liczebności badanej populacji podano tylko w badaniu PLATO. Badania były sponsorowane przez producenta leku (AstraZeneca).

Podsumowując, badania były bardzo dobrej lub umiarkowanej jakości (5 i 3 punkty w skali Jadad odpowiednio dla badania PLATO i DISPERSE-2).

5 Badania wtórne

W toku przeszukiwań zidentyfikowano 7 opracowań spełniających kryterium przeglądu systematycznego piśmiennictwa dla tikagreloru w leczeniu ostrych zespołów wieńcowych.

5.1 Biondi-Zoccai 2010

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[REDACTED]

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[Redacted]

[Redacted]

5.3 Anderson 2010

Celem przeglądu była ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tikagreloru, a także jego roli w terapii ostrych zespołów wieńcowych. Dane identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach EMBASE i Medline. Poza omówieniem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych, autorzy opisali wyniki badań PLATO i DISPERSE-2 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru wśród pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej wyników ekstrahowanych z badań PLATO i DISPERSE-2.

5.4 Quinlan 2011

[Redacted]



5.5 Deeks 2011

Celem przeglądu była ocena właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tikagreloru, a także jego roli w terapii ostrych zespołów wieńcowych. Dane identyfikowano w oparciu o przegląd systematyczny piśmiennictwa, który objął piśmiennictwo indeksowane w bazach EMBASE i Medline. W przeglądzie omówiono właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne tikagreloru w oparciu o zidentyfikowane badania *in vitro*, badania przedkliniczne, a także randomizowane badania kliniczne. Skuteczność i bezpieczeństwo omówiono w oparciu o badania PLATO i DISPERSE-2. Prezentowane w cytowanym opracowaniu wyniki pokrywają się z wynikami przedstawionymi w części szczegółowej niniejszego opracowania dotyczącej wyników ekstrahowanych z badań PLATO i DISPERSE-2.



5.6 Navarese 2011

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.7 Aradi 2013

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne – charakterystyka badań

6.1.1 PLATO

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (z uniesieniem odcinka ST lub bez) z objawami, które wystąpiły w ciągu ostatnich 24 godzin. Pacjentów spełniających kryteria włączenia i wyłączenia (patrz aneks 4) randomizowano do dwóch grup. Pacjenci randomizowani do grupy tikagreloru otrzymywali lek w dawce nasycającej 180 mg, a następnie kontynuowali terapię dawką podtrzymującą 180 mg (dwa razy dziennie po 90 mg). Pacjenci z drugiej grupy otrzymywali kłopidogrel w dawce nasycającej od 300 do 600 mg dziennie, a następnie 75 mg dziennie. Pacjenci, u których po randomizacji zastosowano przezskórną interwencję wieńcową (PCI), dodatkowo, w zaślepieniu, mogli otrzymać 300 mg kłopidogrelu (do decyzji badacza) lub – w ramieniu tikagreloru – 90 mg badanego leku, jeśli PCI przeprowadzono później niż 24 godziny po randomizacji. U pacjentów skierowanych do zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) zalecano wstrzymanie podawania kłopidogrelu na 5 dni przed zabiegiem, a tikagreloru – na 24 do 72 godzin. Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (aspirynę) w dawce od 75 mg do 100 mg dziennie. Przeciwwskazaniem do podawania aspiryny była jej nietolerancja. U pacjentów przyjmujących aspirynę przed randomizacją dawka nasycająca wynosiła 325 mg. Dawka 325 mg była dozwolona również przez 6 miesięcy po implantacji stentu.

Protokół badania przewidywał od 6 do 12 miesięcy obserwacji w warunkach podwójnie ślepej próby.

Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy obejmował redukcję ryzyka względnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, po podaniu tikagreloru. Drugorzędowym celem badania była ocena pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego w podgrupie pacjentów z zaplanowanym leczeniem inwazyjnym. Drugorzędowymi złożonymi punktami końcowymi (analizowanymi dla całej populacji) były: zgon z każdej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar; oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, nawracająca, ciężka choroba niedokrwienna serca, nawracająca choroba niedokrwienna serca, przemijający udar niedokrwienny lub inne zdarzenie zakrzepowe. Ponadto drugorzędowymi punktami końcowymi były oceniane osobno: zawał mięśnia sercowego, śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i śmierć z każdej przyczyny.

Do badania włączono 18 624 pacjentów, w tym 9333 w grupie tikagreloru i 9291 w grupie kłopidogrelu. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej – patrz aneks 5. Większość pacjentów (77,6%) ukończyła badanie – patrz aneks 6.


W badaniu zaplanowano analizę podgrup chorych, między innymi analizę w grupie pacjentów, u których planowano leczenie zabiegowe oraz leczenie zachowawcze. O planowanym sposobie leczenia raportowano w trakcie randomizacji, tak aby alokacja do leczenia tikagrelorem lub kłopidogrelem zapewniała porównywalną wyjściową charakterystykę w tak zdefiniowanych grupach. Należy podkreślić, że raportowanie informacji o planowanym leczeniu nie obligowało do jego zastosowania. Tym samym, chorzy, którzy w momencie randomizacji, zostali przydzieleni do leczenia zabiegowego mogli być poddani leczeniu zachowawczemu i na odwrót. Analizę przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem, tj. dla grup chorych określonych w momencie randomizacji.

Dodatkowo, w publikacji Levin 2013 oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i kłopidogrelem w momencie wypisu ze szpitala, po 6 miesiącach oraz po 12 miesiącach od wypisu ze szpitala. Pomiaru dokonywano za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Pacjentom, którzy zmarli przed końcem badania przypisywano wynik 0.

6.1.2 DISPERSE-2

Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji leczenia i wstępna ocena skuteczności tikagreloru w skojarzeniu z aspiryną u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST. Pacjenci przyjmowali standardowe leczenie (przeciwwzakrzepowe i przeciwniedokrwienne), a także interwencyjne leczenie, w tym aspirynę w dawce nasycającej 325 mg, a następnie od 75 mg do 100 mg dziennie (z inhibitorami glikoprotein IIb/IIIa lub bez). Protokół badania zezwalał na włączenie chorych, którzy otrzymali kłopidogrel przed randomizacją. Pacjentów spełniających kryteria włączenia (patrz aneks 4) randomizowano do 3 grup: tikagrelor 90 mg lub 180 mg dwa razy na dobę lub kłopidogrel 75 mg raz na dobę. Pacjenci przyjmujący tikagrelor byli dodatkowo randomizowani do grup, w których podawano lub nie nasycającą dawkę tikagreloru 270 mg. Pacjentom skierowanym do PCI w ciągu 48 h po randomizacji podawano dodatkowo 300 mg kłopidogrelu (pacjentom z grupy kłopidogrelu) lub placebo (pacjentom z grupy tikagreloru).

Protokół badania przewidywał 1-, 2- lub 3-miesięczną terapię, w zależności od momentu, w którym dany pacjent został włączony do badania.



Pierwszorzędowym celem badania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji tikagreloru poprzez analizę całkowitej liczby ciężkich lub niewielkich krwawień (z wyjątkiem krwawień minimalnych) zaobserwowanych w ciągu pierwszych 4 tygodni trwania badania. Dodatkowe cele badania obejmowały wstępną ocenę skuteczności leczenia kłopidogrelem poprzez analizę złożonego punktu końcowego: zawał mięśnia sercowego (w tym zawał niemy), śmierć, udar lub ciężkie nawracające niedokrwienie oraz analizę częstości występowania nawrotu niedokrwienia w ciągu pierwszych 4 do 7 dni po randomizacji.

Do badania włączono 990 pacjentów, w tym 327 w grupie kłopidogrelu, 334 w grupie tikagreloru 90 mg i 323 w grupie tikagreloru 180 mg. Badane grupy były porównywalne pod względem wyjściowej charakterystyki demograficznej i klinicznej – patrz aneks 5. Większość pacjentów (93,7%) ukończyła badanie – patrz aneks 6.

7 Analiza wyników badań pierwotnych

7.1 Skuteczność leczenia

7.1.1 Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar

7.1.1.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Podawanie tikagreloru było związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar – RR=0,85 (95%CI: 0,78; 0,92) – tabela 19.

Tabela 27. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	N	%	N	n	%			
PLATO	9333	864	9,3	9291	1014	10,9	0,85 (0,78; 0,92)	<0,001	60,4 (39,7; 126,3)

7.1.1.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem porównywalnie do kłopidogrelu zmniejszała ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar w 12-miesięcznej obserwacji, RR=0,87 (95%CI: 0,76; 1,00) – tabela poniżej.

Tabela 28. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	N	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	331	8,8	3792	384	10,1	0,87 (0,76; 1,00)	0,05	-

7.1.1.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Terapia tikagrelorem w dawce 90 mg była porównywalna w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar w porównaniu do terapii kłopidogrelem, w 4- i 12-tygodniowej obserwacji – tabela 21.

Tabela 29. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa).

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	14	4,2	327	12	3,7	1,14 (0,54; 2,43)	0,73	-
12 tygodni	334	19	5,7	327	17	5,2	1,09 (0,58; 2,07)	0,78	-

Terapia tikagrelorem w dawce 180 mg była porównywalna w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar w porównaniu do terapii kłopidogrelem, zarówno po 4- jak i 12-tygodniowej obserwacji – tabela poniżej.

Tabela 30. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa).

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	6	1,8	327	12	3,7	0,50 (0,19; 1,31)	0,16	-
12 tygodni	329	11	3,3	327	17	5,2	0,64 (0,31; 1,35)	0,24	-

[Redacted table content]

[Redacted table content]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted table content]

7.1.1.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, terapia tikagrelorem istotnie statystycznie w porównaniu do terapii kłopidogrelem redukowała ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar, RR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,94) – tabela poniżej.

Tabela 32. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	569	8,5%	6676	668	10,0%	0,84 (0,76; 0,94)	0,0019	64,4 (39,5; 174,2)

7.1.1.6 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

Podawanie tikagreloru istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar – RR=0,86 (95%CI: 0,74; 0,99) – tabela poniżej.

Tabela 33. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	295	11,3%	2615	346	13,2%	0,86 (0,74; 0,99)	0,038	52,9 (27,2; 920,6)

7.1.1.7 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar było porównywalne w grupie tikagreloru i w grupie kłopidogrelu – RR=0,84 (95%CI: 0,61; 1,14), p=0,252 – tabela poniżej.

Tabela 34. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	66	10,5%	629	79	12,6%	0,84 (0,61; 1,14)	0,252	-

7.1.1.8 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min

W podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy jest istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93), NNT=21.

Tabela 35. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)	NNT
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu - Cockcroft-Gault, N=3 237*	-	252	17,3%	-	339	22,0%	0,84 (0,76; 0,93)	21†
Metoda szacowania klirensu - MDRD,, N=2 562**	-	189	16,4	-	268	22,4	0,71 (0,59; 0,86)	17†

*Równanie Cockcroft-Gault: $CrCl = [(140 - \text{wiek w latach}) \times \text{masa ciała w kg}] / (0,814 \times \text{SCr w } \mu\text{mol/l}) \times 0,85$ w przypadku kobiet (ml/min);

**Równanie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): $CrCl = 30 \ 849 \times (\text{SCr w } \mu\text{mol/l}) - 1,154 \times (\text{wiek w latach}) - 0,203 \times 0,742$ w przypadku kobiet (ml/min); SCr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi;

†wartości NNT pochodzą z publikacji James 2010.

7.1.1.9 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min

W podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,90 (95%CI: 0,79; 1,02).

Zaobserwowano istotne statystycznie względne zwiększenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (HR=1,12 [95%CI: 1,11; 1,13], $p < 0,0001$) w przypadku zmniejszenia się CrCl o 5 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała.

Tabela 36. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez PChN (Cockcroft-Gault), N=11 965*	-	451	7,9%	-	496	8,9%	0,90 (0,79; 1,02)
Pacjenci bez PChN (MDRD), N=12 640**	-	514	8,5	-	567	9,6	0,90 (0,80; 1,02)

*Równanie Cockcroft-Gault: $CrCl = [(140 - \text{wiek w latach}) \times \text{masa ciała w kg}] / (0,814 \times \text{SCr w } \mu\text{mol/l}) \times 0,85$ w przypadku kobiet (ml/min);

**Równanie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): $CrCl = 30 \ 849 \times (\text{SCr w } \mu\text{mol/l}) - 1,154 \times (\text{wiek w latach}) - 0,203 \times 0,742$ w przypadku kobiet (ml/min); SCr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

7.1.1.10 Podgrupa pacjentów z cukrzycą

W podgrupie pacjentów z cukrzycą względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelor i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,88 (95%CI: 0,76; 1,03).

Tabela 37. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci z cukrzycą, N=4 662	-	309	14,1%	-	350	16,2%	0,88 (0,76; 1,03)

7.1.1.11 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy

W podgrupie pacjentów bez cukrzycy względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelor niż wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,83 (95%CI: 0,74; 0,93).

Tabela 38. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez cukrzycy, N=13 951	-	555	8,4%	-	664	10,2%	0,83 (0,74; 0,93)

7.1.1.12 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelor i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,89 (95%CI: 0,74; 1,08).

Tabela 39. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	471	9 333	17,2%	9 291	18,3%	0,89 (0,74; 1,08)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.1.13 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar) w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,84 (95%CI: 0,75; 0,93), NNT=56.

Tabela 40. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)	NNT
		N	%*	N	%*		
Pacjenci w wieku < 75 lat	1 399	9 333	8,6%	9 291	10,4%	0,84 (0,75; 0,93)	56†

*estymacja Kaplana-Meiera; †NNT obliczono na podstawie wartości bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR) z publikacji Husted 2012.

7.1.2 Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar

7.1.2.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Podawanie tikagreloru było związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, RR=0,84 (95%CI: 0,77; 0,92) – tabela poniżej.

Tabela 41. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	901	9,7	9291	1065	11,5	0,84 (0,77; 0,92)	<0,001	55,3 (37,2; 107,9)

7.1.2.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z każdej przyczyny, zawał serca i udar w 12-miesięcznej obserwacji, RR=0,87 (95%CI: 0,76; 0,99).

Tabela 42. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	344	9,2	3792	401	10,6	0,87 (0,76; 0,99)	0,04	71,1 (36,3; 1644,0)

7.1.2.3 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

Podawanie tikagreloru było związane z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, RR=0,84 (95%CI: 0,76; 0,93) – tabela poniżej.

Tabela 43. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	595	8,8	6676	701	10,5	0,84 (0,76; 0,93)	0,0011	60,2 (37,6; 151,1)

7.1.3 Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca

7.1.3.1 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem istotnie zmniejszyła ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji, RR=0,83 (95%CI: 0,71; 0,96) – tabela poniżej.

Tabela 44. Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs klopidoogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Klopidoogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	294	7,8	3792	360	9,5	0,83 (0,71; 0,96)	0,01	60,3 (34,2; 257,0)

7.1.4 Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienności lub inne zdarzenia zakrzepowe

7.1.4.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

W 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, terapia tikagrelorem charakteryzowała się istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego przedstawionego jako zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienności lub inne zdarzenia zakrzepowe, RR= 0,88 (95%CI: 0,82; 0,95) – tabela poniżej.

Tabela 45. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienności lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs klopidoogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Klopidoogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	1290	13,8	9291	1456	15,7	0,88 (0,82; 0,95)	<0,001	54,1 (34,9; 120,3)

7.1.4.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe występował istotnie statystycznie rzadziej w podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI przyjmujących tikagrelor w porównaniu do podgrupy pacjentów przyjmujących kłopidogrel, RR=0,88 (95%CI: 0,78; 0,98).

Tabela 46. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	466	12,4	3792	538	14,2	0,88 (0,78; 0,98)	0,02	56,6 (30,3; 424,3)

7.1.4.3 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

Złożony punkt końcowy zdefiniowany jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe występował istotnie statystycznie rzadziej w podgrupie pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne przyjmujących tikagrelor w porównaniu do podgrupy pacjentów przyjmujących kłopidogrel, RR=0,85 (95%CI: 0,78; 0,93) – tabela poniżej.

Tabela 47. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	830	12,3	6676	964	14,4	0,85 (0,78; 0,93)	<0,001	47,4 (30,6; 104,3)

7.1.4.4 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

W 12-miesięcznej obserwacji w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze, terapia tikagrelorem charakteryzowała się porównywalnym do kłopidogrelu ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego przedstawionego jako zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe, RR=0,94 (95%CI: 0,84; 1,05) – tabela poniżej.

Tabela 48. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	460	17,7	2615	492	18,8	0,94 (0,84; 1,05)	0,2913	-

7.1.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

7.1.5.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Podawanie tikagreloru wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do terapii kłopidogrellem, w 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, RR=0,80 (95%CI: 0,69; 0,91) – tabela poniżej.

Tabela 49. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	353	3,8	9291	442	4,8	0,80 (0,69; 0,91)	0,001	102,6 (64,3; 253,6)

7.1.5.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem porównywalnie do kłopidogrelu

zmniejszała ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, RR=0,82 (95%CI: 0,67; 1,01) – patrz tabela poniżej.

Tabela 50. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel; populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	159	4,2	3792	195	5,1	0,82 (0,67; 1,01)	0,06	-

7.1.5.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych był porównywalny w grupach przyjmujących tikagrelor w dawce 90 mg i kłopidogrel, w 4. i 12. tygodniu obserwacji – tabela poniżej.

Tabela 51. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	6	1,8	327	2	0,6	2,94 (0,60; 14,45)	0,18	-
12 tygodni	334	6	1,8	327	4	1,2	1,47 (0,42; 5,16)	0,55	-

Nie było istotnych statystycznie różnic w redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy grupą przyjmującą tikagrelor w dawce 180 mg a grupą kłopidogrelu w 4. i 12. tygodniu obserwacji badania DISPERSE-2 – tabela poniżej.

Tabela 52. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	3	0,9	327	2	0,6	1,49 (0,25; 8,86)	0,66	-
12 tygodni	329	6	1,8	327	4	1,2	1,49 (0,42; 5,23)	0,53	-

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

7.1.5.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

Terapia tikagrelorem porównywalnie do kłopidogrelu zmniejszała ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, RR=0,81 (95%CI: 0,68; 0,97) – tabela poniżej.

Tabela 54. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	221	3,3	6676	269	4,0	0,81 (0,68; 0,97)	0,0215	134,0 (72,4; 899,7)

7.1.5.6 Podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze

Podawanie tikagreloru wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu do terapii kłopidogrelem w 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze, RR=0,77 (95%CI: 0,62; 0,96) – tabela poniżej.

Tabela 55. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	132	5,1	2615	173	6,6	0,77 (0,62; 0,96)	0,0181	64,9 (35,5; 372,8)

7.1.5.7 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w grupie chorych otrzymujących kłopidogrel – RR=0,50 (95%CI: 0,32; 0,77), p=0,0017 – tabela poniżej.

Tabela 56. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	25	4,0%	629	47	7,5%	0,53 (0,33; 0,85)	0,0088	28,59 (16,5; 106,7)

7.1.5.8 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,73 (95%CI: 0,56; 0,96).

Tabela 57. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	242	9 333	8,1%	9 291	10,3%	0,73 (0,56; 0,96)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.5.9 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,98).

Tabela 58. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku < 75 lat	549	9 333	3,3%	9 291	4,2%	0,82 (0,69; 0,98)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.6 Zgon z każdej przyczyny

7.1.6.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Terapia tikagrelorem była związana z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu z każdej przyczyny w porównaniu do terapii kłopidogrelem w 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, RR=0,78 (95%CI: 0,68; 0,89) – tabela poniżej.

Tabela 59. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	399	4,3	9291	506	5,4	0,78 (0,69; 0,89)	<0,001	85,4 (55,9; 180,7)

7.1.6.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

Terapia tikagrelorom istotnie statystycznie w porównaniu do leczenia kłopidogrelem zmniejszała ryzyko wystąpienia zgonu z każdej przyczyny wśród pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI, RR=0,82 (95%CI: 0,67; 0,99) – patrz tabela poniżej.

Tabela 60. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	175	4,7	3792	216	5,7	0,82 (0,67; 0,99)	0,04	96,9 (49,2; 3097,7)

7.1.6.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Terapia kłopidogrelem 90 mg związana była z porównywalną redukcją ryzyka zgonu z każdej przyczyny w porównaniu do terapii kłopidogrelem – tabela poniżej.

Tabela 61. Zgon z każdej przyczyny – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	6	1,8	327	2	0,6	2,94 (0,60; 14,45)	0,18	-
12 tygodni	334	7	2,1	327	4	1,2	1,71 (0,51; 5,80)	0,39	-

W badaniu DISPERSE-2, ryzyko zgonu z każdej przyczyny wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor 180 mg nie różniło się istotnie statystycznie od ryzyka w grupie leczonej kłopidogrelem – tabela poniżej.

Tabela 62. Zgon z każdej przyczyny – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	3	0,9	327	2	0,6	1,49 (0,25; 8,86)	0,66	-
12 tygodni	329	6	1,8	327	4	1,2	1,49 (0,42; 5,23)	0,53	-

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.1.6.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne terapia tikagrelorem istotnie statystycznie w porównaniu do terapii kłopidogrelem redukowała ryzyko wystąpienia zgonu z każdej przyczyny, RR=0,80 (95%CI: 0,68; 0,95) – tabela poniżej.

Tabela 64. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	252	3,7	6676	311	4,7	0,80 (0,68; 0,95)	0,0084	109,3 (62,7; 423,6)

7.1.6.6 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

Terapia tikagrelorom była związana z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem zgonu z każdej przyczyny w porównaniu do terapii kłopidogrelem w 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, RR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,93) – tabela poniżej.

Tabela 65. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	147	5,7	2615	195	7,5	0,76 (0,62; 0,93)	0,0087	55,4 (31,8; 215,9)

7.1.6.7 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia zgonu z każdej przyczyny było istotnie statystycznie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorom niż w grupie chorych otrzymujących kłopidogrel – RR=0,50 (95%CI: 0,32; 0,77), p=0,0017 – tabela poniżej.

Tabela 66. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	29	4,6%	629	58	9,2%	0,50 (0,32; 0,77)	0,0017	21,69 (13,5; 55,0)

7.1.6.8 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min

W podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy jest istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,72 (95%CI: 0,58; 0,89), NNT=25 lub HR=0,64 (95%CI: 0,50; 0,81), NNT=19*.

Tabela 67. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)	NNT
	N	n	%	N	n	%		
Metoda szacowania klirensu - Cockcroft-Gault, N=3 237*	-	144	10,0	-	209	14,0	0,72 (0,58; 0,89)	25†
Metoda szacowania klirensu - MDRD,, N=2 562**	-	109	9,6	-	173	14,9	0,64 (0,50; 0,81)	19†

*Równanie Cockcroft-Gault: CrCl = [(140 – wiek w latach) x masa ciała w kg]/(0,814 x SCr w μmol/l) x 0,85 w przypadku kobiet (ml/min);

**Równanie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): CrCl = 30 849 x (SCr w μmol/l) – 1,154 x (wiek w latach) – 0,203 x 0,742 w przypadku kobiet (ml/min); SCr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi;

†wartości NNT pochodzą z publikacji James 2010.

7.1.6.9 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min

W podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,89 (95%CI: 0,73; 1,09) lub HR=0,91 (95%CI: 0,75; 1,09)†.

Zaobserwowano istotne statystycznie względne zwiększenie ryzyka wystąpienia zgonu z każdej przyczyny (HR=1,19 [95%CI: 1,17; 1,21], p<0,0001) w przypadku zmniejszenia się CrCl o 5 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała.

* W zależności od wzoru wyliczania klirensu kreatyniny.

† W zależności od wzoru wyliczania klirensu kreatyniny.

Tabela 68. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez PChN (Cockcroft-Gault), N=11 965*	-	177	3,1	-	198	3,6	0,89 (0,73; 1,09)
Pacjenci bez PChN (MDRD), N=12 640**	-	212	3,5	-	234	4,0	0,91 (0,75; 1,09)

*Równanie Cockcroft-Gault: $CrCl = [(140 - \text{wiek w latach}) \times \text{masa ciała w kg}] / (0,814 \times \text{SCr w } \mu\text{mol/l}) \times 0,85$ w przypadku kobiet (ml/min);

**Równanie Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): $CrCl = 30 \ 849 \times (\text{SCr w } \mu\text{mol/l})^{-1,154} \times (\text{wiek w latach})^{-0,203} \times 0,742$ w przypadku kobiet (ml/min); SCr – stężenie kreatyniny w surowicy krwi.

7.1.6.10 Podgrupa pacjentów z cukrzycą

W podgrupie pacjentów z cukrzycą względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,82 (95%CI: 0,66; 1,01).

Tabela 69. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci z cukrzycą, N=4 662	-	153	7,0%	-	188	8,7%	0,82 (0,66; 1,01)

7.1.6.11 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy

W podgrupie pacjentów bez cukrzycy względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,77 (95%CI: 0,65; 0,91).

Tabela 70. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez cukrzycy, N=13 951	-	246	3,7%	-	318	5,0%	0,77 (0,65; 0,91)

7.1.6.12 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,77 (95%CI: 0,60; 0,98), NNT=38.

Tabela 71. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)	NNT
		N	%*	N	%*		
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	293	9 333	9,8%	9 291	12,4%	0,77 (0,60; 0,98)	38†

*estymacja Kaplana-Meiera; †NNT obliczono na podstawie wartości bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR) z publikacji Husted 2012.

7.1.6.13 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu z każdej przyczyny w ciągu 12 miesięcy było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,80 (95%CI: 0,68; 0,95), NNT=83.

Tabela 72. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)	NNT
		N	%*	N	%*		
Pacjenci w wieku < 75 lat	608	9 333	3,6%	9 291	4,8%	0,80 (0,68; 0,95)	83†

*estymacja Kaplana-Meiera; †NNT obliczono na podstawie wartości bezwzględnej redukcji ryzyka (ARR) z publikacji Husted 2012.

7.1.7 Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa

7.1.7.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

W 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż naczyniowe było porównywalne w grupach przyjmujących tikagrelor i kłopidogrel, RR=0,72 (95%CI: 0,49; 1,04) – tabela poniżej.

Tabela 73. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	46	0,5	9291	64	0,7	0,72 (0,49; 1,04)	0,08	-

7.1.7.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem porównywalnie do leczenia kłopidogrelem zmniejszała ryzyko zgonu z przyczyn innych niż naczyniowe, RR=0,77 (95%CI: 0,40; 1,47).

Tabela 74. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	16	0,4	3792	21	0,6	0,77 (0,40; 1,47)	0,43	-

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.1.7.4 Populacja pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

W 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO, w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze, ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż naczyniowe było porównywalne w grupach przyjmujących tikagrelor i kłopidogrel, RR=0,69 (95%CI: 0,36; 1,32) – tabela poniżej.

Tabela 76. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	15	0,6	2615	22	0,8	0,69 (0,36; 1,32)	0,2578	-

7.1.7.5 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie chorych otrzymujących kłopidogrel – RR=0,36 (95%CI: 0,12; 1,14), p=0,0817 – tabela poniżej.

Tabela 77. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	4	0,6%	629	11	1,7%	0,36 (0,12; 1,14)	0,0817	-

7.1.8 Zawał serca

7.1.8.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Podawanie tikagreloru wiązało się z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia zawału serca w porównaniu z terapią kłopidogrelem podczas 12-miesięcznej obserwacji w badaniu PLATO, RR=0,85 (95%CI: 0,75; 0,95) – tabela poniżej.

Tabela 78. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	504	5,4	9291	593	6,4	0,85 (0,75; 0,95)	0,004	101,8 (60,3; 326,7)

7.1.8.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem istotnie w porównaniu do terapii kłopidogrelem zmniejszała ryzyko wystąpienia zawału serca, RR=0,80 (95%CI: 0,65; 0,98).

Tabela 79. Zawał serca (z wyłączeniem zawału niemego) w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	159	4,2	3792	201	5,3	0,80 (0,65; 0,98)	0,03	94,1 (49,4; 984,0)

7.1.8.3 Populacja pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Odsetek pacjentów z zawałem serca był porównywalny wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor 90 mg i pacjentów przyjmujących kłopidogrel, po 4 i 12 tygodniach obserwacji – tabela poniżej.

Tabela 80. Zawał serca – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	7	2,1	327	11	3,4	0,62 (0,24; 1,59)	0,32	-
12 tygodni	334	12	3,6	327	15	4,6	0,78 (0,37; 1,65)	0,52	-

W 4. tygodniu badania DISPERSE-2, terapia kłopidogrelem w dawce 180 mg wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia zawału serca w porównaniu do terapii kłopidogrelem, RR=0,27 (95%CI: 0,08; 0,96) – tabela poniżej. W 12-tygodniowej obserwacji, odsetek pacjentów z zawałem serca był porównywalny w obu grupach.

Tabela 81. Zawał serca – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	3	0,9	327	11	3,4	0,27 (0,08; 0,96)	0,04	40,8 (21,5; 409,3)
12 tygodni	329	8	2,4	327	15	4,6	0,53 (0,23; 1,23)	0,14	-





[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



7.1.8.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, terapia tikagrelorom istotnie w porównaniu do terapii kłopidogrelom zmniejszyła ryzyko wystąpienia zawału serca, RR=0,80 (95%CI: 0,70; 0,92) – tabela poniżej.

Tabela 83. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie inwazyjne	6732	328	4,9	6676	406	6,1	0,80 (0,70; 0,92)	0,0021	82,7 (50,5; 227,8)

7.1.8.6 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze, podawanie tikagreloru wiązało się z porównywalnym w porównaniu z kłopidogrelom ryzykiem wystąpienia zawału serca podczas 12-miesięcznej obserwacji w badaniu PLATO, RR=0,95 (95%CI: 0,78; 1,15) – tabela poniżej.

Tabela 84. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Leczenie zachowawcze	2601	176	6,8	2615	187	7,2	0,95 (0,78; 1,15)	0,59	-

7.1.8.7 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia zawału serca było porównywalne w grupie tikagreloru i w grupie kłopidogrelu – RR=1,06 (95%CI: 0,67; 1,66), p=0,808 – tabela poniżej.

Tabela 85. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	37	5,9%	629	35	5,6%	1,06 (0,67; 1,66)	0,808	-

7.1.8.8 Podgrupa pacjentów z cukrzycą

W podgrupie pacjentów z cukrzycą względne prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,92 (95%CI: 0,75; 1,13).

Tabela 86. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci z cukrzycą, N=4 662	-	175	8,4%	-	191	9,1%	0,92 (0,75; 1,13)

7.1.8.9 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy

W podgrupie pacjentów bez cukrzycy względne prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,81 (95%CI: 0,70; 0,94).

Tabela 87. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez cukrzycy, N=13 951	-	329	5,0%	-	402	6,2%	0,81 (0,70; 0,94)

7.1.8.10 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,96 (95%CI: 0,74; 1,25).

Tabela 88. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	241	9 333	9,3%	9 291	9,4%	0,96 (0,74; 1,25)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.8.11 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,83 (95%CI: 0,72; 0,95).

Tabela 89. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku < 75 lat	864	9 333	5,4%	9 291	6,6%	0,83 (0,72; 0,95)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.9 Udar

7.1.9.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem wystąpienia udaru (ogółem), udaru niedokrwienego oraz udaru krwotocznego w stosunku do terapii kłopidogrelem. Terapia tikagrelorem związana była z istotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru o nieznanym charakterze, RR= 4,98 (95%CI: 1,09; 22,71) – tabela poniżej.

Tabela 90. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Punkt końcowy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Udar ogółem	9333	125	1,3	9291	106	1,1	1,17 (0,91;1,52)	0,22	-
Udar niedokrwienny	9333	96	1,0	9291	91	1,0	1,05 (0,79; 1,40)	0,74	-
Udar krwotoczny	9333	23	0,2	9291	13	0,1	1,76 (0,89; 3,47)	0,10	-
Udar o nieznanym charakterze	9333	10	0,1	9291	2	0,02	4,98 (1,09; 22,71)	0,04	1167,9 (631,4; 7781,7)

7.1.9.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

Terapia tikagrelorom związana była z istotnie większym ryzykiem wystąpienia udaru, RR=1,62 (95%CI: 1,06; 2,46) w stosunku do terapii kłopidogrelem. Udar niedokrwienny, krwotoczny, a także udar o nieznanym charakterze występował z porównywalną częstością w obu grupach – odpowiednio RR=1,57 (95%CI: 0,97; 2,54), RR=1,59 (95%CI: 0,62; 4,09), oraz RR=4,04 (95%CI: 0,45; 36,15). Również ryzyko wstąpienia udaru zakończonego zgonem było porównywalne pomiędzy grupami – tabela poniżej.

Tabela 91. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Punkt końcowy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Udar ogółem	3752	56	1,5	3792	35	0,9	1,62 (1,06; 2,46)	0,02	175,6 (94,1; 1308,8)
Udar niedokrwienny	3752	42	1,1	3792	27	0,7	1,57 (0,97; 2,54)	0,07	-
Udar krwotoczny	3752	11	0,3	3792	7	0,2	1,59 (0,62; 4,09)	0,34	--
Udar o nieznanym charakterze	3752	4	0,1	3792	1	0,21	4,04 (0,45; 36,15)	0,21	-
Udar zakończony zgonem	3752	14	0,4	3792	6	0,2	2,36 (0,91; 6,13)	0,08	-

7.1.9.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

W badaniu DISPERSE-2, odsetek pacjentów z udarem był porównywalny pomiędzy grupami przyjmującymi tikagrelor 90 mg i kłopidogrel – tabela 84.

Tabela 92. Udar – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
12 tygodni	334	2	0,6	327	1	0,3	1,96 (0,18; 21,49)	0,58	-

Terapia tikagrelor 180 mg charakteryzowała się porównywalną skutecznością w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia udaru wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor 180 mg i kłopidogrel – tabela poniżej.

Tabela 93. Udar – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
12 tygodni	329	0	0,0	327	1	0,3	0,33 (0,01; 8,10)	0,50	-

7.1.9.4 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, udar ogółem, udar niedokrwienny, krwotoczny, a także udar o nieznanym charakterze występował z porównywalną częstością w grupie przyjmujących tikagrelor i w grupie przyjmujących kłopidogrel – odpowiednio RR=1,08 (95%CI: 0,78; 1,49), RR=0,99 (95%CI: 0,69; 1,42), RR=1,32 (95%CI: 0,56; 3,14) oraz RR=4,96 (95%CI: 0,58; 42,43) – tabela poniżej.

Tabela 94. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Punkt końcowy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Udar ogółem	6732	75	1,1	6676	69	1,0	1,08 (0,78; 1,49)	0,6511	-
Udar niedokrwienny	6732	59	0,9	6676	59	0,9	0,99 (0,69; 1,42)	0,9637	-
Udar krwotoczny	6732	12	0,2	6676	9	0,1	1,32 (0,56; 3,14)	0,5261	-
Udar o nieznanym charakterze	6732	5	0,1	6676	1	0,0	4,96 (0,58; 42,43)	0,1438	-

7.1.9.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

Terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem wystąpienia udaru (ogółem), w tym także udaru niedokrwiennego, krwotocznego i tego o nieznanym charakterze – tabela poniżej.

Tabela 95. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.

Punkt końcowy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Udar ogółem	2601	50	1,9	2615	37	1,4	1,36 (0,89; 2,07)	0,1542	-
Udar niedokrwienno	2601	37	1,4	2615	32	1,2	1,16 (0,73; 1,86)	0,5301	-
Udar krwotoczny	2601	11	0,4	2615	4	0,2	2,76 (0,88; 8,67)	0,0812	-
Udar o nieznanym charakterze	2601	5	0,2	2615	1	0,0	5,03 (0,59; 43,00)	0,1403	-

7.1.9.6 Podgrupa pacjentów po CABG

W subpopulacji pacjentów po CABG ryzyko wystąpienia udaru było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie chorych otrzymujących kłopidogrel – RR=1,18 (95%CI: 0,53; 2,62), p=0,6806 – tabela poniżej.

Tabela 96. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pacjenci po CABG	629	13	2,1%	629	11*	1,7%	1,18 (0,53; 2,62)	0,6806	-

*w tym 1 udar krwotoczny.

7.1.9.7 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia udaru było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,58 (95%CI: 0,93; 2,70).

Tabela 97. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	28	9 333	3,1%	9 291	1,4%	1,58 (0,93; 2,70)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.9.8 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia udaru było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,02 (95%CI: 0,75; 1,40).

Tabela 98. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku < 75 lat	72	9 333	0,9%	9 291	0,7%	1,02 (0,75; 1,40)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.10 Nawrót ciężkiego niedokrwienia

7.1.10.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Analiza wyników badania PLATO nie wykazała istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów z nawrotem ciężkiego niedokrwienia w grupie przyjmującej tikagrelor w porównaniu do grupy przyjmującej kłopidogrel, RR=0,87 (95%CI: 0,74; 1,01) – tabela poniżej.

Tabela 99. Nawrót ciężkiego niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	302	3,2	9291	345	3,7	0,87 (0,75; 1,01)	0,08	-

7.1.10.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem w porównaniu do kłopidogrelu wykazywała porównywalne ryzyko nawrotu ciężkiego niedokrwienia – RR=0,81 (95%CI: 0,61; 1,06) – tabela poniżej.

Tabela 100. Nawrót ciężkiego niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	91	2,4	3792	114	3,0	0,81 (0,61; 1,06)	0,12	-

7.1.10.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Podawanie tikagreloru 90 mg nie wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka powrotu ciężkiego niedokrwienia w porównaniu do terapii kłopidogrelem, tabela poniżej.

Tabela 101. Nawrót ciężkiego niedokrwienia – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	2	0,6	327	2	0,6	0,98 (0,14; 6,91)	0,98	-
12 tygodni	334	5	1,5	327	3	0,9	1,63 (0,39; 6,77)	0,50	-

W badaniu DISPERSE-2, odsetek pacjentów, u których wystąpił powrót ciężkiego niedokrwienia nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupą przyjmującą tikagrelor w dawce 180 mg a grupą przyjmującą kłopidogrel – tabela poniżej.

Tabela 102. Nawrót ciężkiego niedokrwienia – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	4	1,2	327	2	0,6	1,99 (0,37; 10,78)	0,43	-
12 tygodni	329	9	2,7	327	3	0,9	2,98 (0,81; 10,92)	0,10	-

7.1.11 Nawrót niedokrwienia

7.1.11.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

W badaniu PLATO podawanie tikagreloru nie wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu niedokrwienia – RR=0,92 (95%CI: 0,74; 1,01) w porównaniu do kłopidogrelu – tabela poniżej.

Tabela 103. Nawrót niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	500	5,4	9291	536	5,8	0,93 (0,82; 1,05)	0,22	-

7.1.11.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem zmniejszała ryzyko wystąpienia nawrotu niedokrwienia w stosunku do terapii kłopidogrelem, ale różnica nie osiągnęła poziomu istotnego statystycznie, RR=0,81 (95%CI: 0,65; 1,00) – tabela poniżej.

Tabela 104. Nawrót niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	145	3,9	3792	181	4,8	0,81 (0,65; 1,00)	0,05	-

7.1.11.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

W badaniu DISPERSE-2, terapia tikagrelor 90 mg związana była z porównywalną redukcją ryzyka nawrotu niedokrwienia w porównaniu do terapii kłopidogrelem, tabela poniżej.

Tabela 105. Nawrót niedokrwienia – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 90 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	334	10	3,0	327	5	1,5	1,96 (0,68; 5,67)	0,22	-
12 tygodni	334	13	3,9	327	9	2,8	1,41 (0,61; 3,26)	0,42	-

Odsetek pacjentów, u których nastąpił nawrót niedokrwienia był również porównywalny w grupie przyjmujących tikagrelor 180 mg i kłopidogrel – tabela poniżej.

Tabela 106. Nawrót niedokrwienia – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.

Czas obserwacji	Tikagrelor 180 mg			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
4 tygodnie	329	4	1,2	327	5	1,5	0,80 (0,22; 2,93)	0,73	-
12 tygodni	329	9	2,7	327	9	2,8	0,99 (0,40; 2,47)	0,99	-

7.1.12 Przejściowy epizod niedokrwienności

7.1.12.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Terapia tikagrelor 90 mg była porównywalna pod względem skuteczności w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia przejściowego epizodu niedokrwienności w porównaniu do kłopidogrelu – RR=0,78 (95%CI: 0,42; 1,44) – tabela poniżej.

Tabela 107. Przejściowy epizod niedokrwienności w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	18	0,2	9291	23	0,2	0,78 (0,42; 1,44)	0,43	-

7.1.12.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelor porównywalnie do kłopidogrelu zmniejszała ryzyko wystąpienia przejściowego epizodu niedokrwiennego, RR=1,01 (95%CI: 0,33; 3,13) – tabela poniżej.

Tabela 108. Przejściowym epizod niedokrwienny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	6	0,2	3792	6	0,2	1,01 (0,33; 3,13)	0,99	-

7.1.13 Inne zdarzenie zakrzepowe

Inne zdarzenie zakrzepowe zostało zdefiniowane przez autorów badania PLATO jako zdarzenie związane z zakrzepicą naczyń inne niż zawał mięśnia sercowego, udar, przejściowy atak niedokrwienny.

7.1.13.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

W 12-miesięcznej obserwacji badania PLATO terapia tikagrelor nie wiązała się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia innych zdarzeń zakrzepowych w porównaniu do leczenia kłopidogrel, RR=0,61 (95%CI: 0,34; 1,08) – tabela poniżej.

Tabela 109. Inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO	9333	19	0,2	9291	31	0,3	0,61 (0,34; 1,08)	0,09	-

7.1.13.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI inne zdarzenia zakrzepowe występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmujących tikagrelor i grupie przyjmujących kłopidogrel, RR=0,65 (95%CI: 0,28; 1,50).

Tabela 110. Odsetek pacjentów z innym zdarzeniem zakrzepowym w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
PLATO-STE	3752	9	0,2	3792	14	0,4	0,65 (0,28; 1,50)	0,31	-

7.1.14 Zakrzepica w stencie

7.1.14.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI

Terapia tikagrelorem wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, RR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,90) – tabela poniżej. Wśród pacjentów, którzy mieli zakładane stenty podczas trwania badania, odsetek prawdopodobnej lub pewnej zakrzepicy był istotnie mniejszy wśród pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do pacjentów leczonych kłopidogrelem. Wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor poddanych zabiegom wszczepienia stentów, ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie (prawdopodobnej, możliwej lub pewnej) było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z populacją leczoną kłopidogrelem, RR=0,77 (95%CI: 0,63; 0,94).

Tabela 111. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.

Kryteria zakrzepicy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pewna*	5640	71	4,3	5649	106	1,9	0,67 (0,50; 0,90)	0,009	161,9 (93,0; 627,2)
Prawdopodobna lub pewna*	5640	118	2,1	5649	158	2,8	0,75 (0,59; 0,95)	0,02	141,9 (78,5; 739,7)
Możliwa, prawdopodobna lub pewna*	5640	155	2,7	5649	202	3,6	0,77 (0,63; 0,94)	0,01	120,8 (67,9; 548,7)

7.1.14.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, RR=0,65 (95%CI: 0,45; 0,95) –

* W oparciu o kryteria opracowane przez Academic Research Consortium: Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation 2007;115:2344-51.

tabela poniżej. Odsetek prawdopodobnej lub zdecydowanej zakrzepicy był istotnie mniejszy wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor w porównaniu do pacjentów przyjmujących kłopidogrel, RR=0,73 (95%CI: 0,55; 0,99). Wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor ryzyko prawdopodobnego, możliwego lub zdecydowanego wystąpienia zakrzepicy w stencie było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu z populacją leczoną kłopidogrelem, RR=0,75 (95%CI: 0,57; 0,99).

Tabela 112. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Kryteria zakrzepicy	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pewna	2811	45	1,6	2857	70	2,5	0,65 (0,45; 0,95)	0,02	117,8 (63,2; 856,9)
Prawdopodobna lub pewna	2811	73	2,6	2857	101	3,5	0,73 (0,55; 0,99)	0,04	106,6 (54,5; 2412,8)
Możliwa, prawdopodobna lub pewna	2811	90	3,2	2857	122	4,3	0,75 (0,57; 0,98)	0,03	93,6 (48,7; 1219,6)

7.1.14.3 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

W podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, terapia tikagrelorem wiązała się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zakrzepicy w stencie, RR=0,64 (95%CI: 0,46; 0,87). Wśród pacjentów ze stentami metalowymi podczas trwania badania, odsetek prawdopodobnej, pewnej lub możliwej zakrzepicy był istotnie mniejszy wśród pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do pacjentów leczonych kłopidogrelem. Wśród pacjentów ze stentem uwalniającym lek ryzyko wystąpienia zakrzepicy w stencie (prawdopodobnego, możliwego lub pewnego) było porównywalne w grupie leczonych tikagrelorem i grupie leczonych kłopidogrelem – tabela poniżej.

Tabela 113. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs klopidoogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Kryteria zakrzepicy	Tikagrelor			Klopidoogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Pewna	4949	62	1,3	4928	97	2,0	0,64 (0,46; 0,87)	0,0051	139,7 (82,5; 456,3)
• pacjenci ze stentem uwalniającym lek	4949	17	0,3	4928	25	0,5	0,68 (0,37; 1,25)	0,2139	-
• pacjenci ze stentem metalowym	4949	45	0,9	4928	72	1,5	0,62 (0,43; 0,90)	0,0121	181,2 (102,2; 800,3)
Prawdopodobna lub zdecydowana	4949	104	2,1	4928	142	2,9	0,73 (0,57; 0,94)	0,0133	128,2 (71,7; 604,7)
• pacjenci ze stentem uwalniającym lek	4949	32	0,6	4928	36	0,7	0,89 (0,55; 1,42)	0,6142	-
• pacjenci ze stentem metalowym	4949	72	1,5	4928	106	2,2	0,68 (0,50; 0,91)	0,0098	143,7 (81,9; 583,5)
Możliwa, prawdopodobna lub zdecydowana	4949	132	2,7	4928	179	3,6	0,73 (0,59; 0,92)	0,0063	103,6 (60,5; 361,9)
• pacjenci ze stentem uwalniającym lek	4949	41	0,8	4928	53	1,1	0,77 (0,51; 1,16)	0,2074	-
• pacjenci ze stentem metalowym	4949	91	1,8	4928	126	2,6	0,72 (0,55; 0,94)	0,0154	139,3 (77,1; 715,0)

7.1.14.4 Podgrupa pacjentów z cukrzycą

W podgrupie pacjentów z cukrzycą względne prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy w stencie było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,65 (95%CI: 0,36; 1,17).

Tabela 114. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci z cukrzycą, N=2 518	-	18	1,6%	-	29	2,4%	0,65 (0,36; 1,17)

7.1.14.5 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy

W podgrupie pacjentów bez cukrzycy względne prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy w stencie było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż wśród pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,68 (95%CI: 0,48; 0,97).

Tabela 115. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.

Populacja	Tikagrelor			Kłopidogrel			HR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Pacjenci bez cukrzycy, N=8 766	-	53	1,3%	-	77	1,8%	0,68 (0,48; 0,97)

7.1.14.6 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy w stencie było porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,59 (95%CI: 0,26; 1,34).

Tabela 116. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat	25	9 333	1,8%	9 291	2,1%	0,59 (0,26; 1,34)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.1.14.7 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwo wystąpienia zakrzepicy w stencie było istotnie mniejsze w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,66 (95%CI: 0,47; 0,93).

Tabela 117. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.

Populacja	Liczba zdarzeń	Tikagrelor		Kłopidogrel		Skorygowane HR (95% CI)
		N	%*	N	%*	
Pacjenci w wieku < 75 lat	141	9 333	1,3%	9 291	1,9%	0,66 (0,47; 0,93)

*estymacja Kaplana-Meiera.

7.2 Bezpieczeństwo leczenia

7.2.1 Populacja pacjentów ze STEMI, UA i NSTEMI


Głównym parametrem bezpieczeństwa był czas do pierwszego powikłania krwotocznego, które wystąpiło u 11,6% chorych leczonych tikagrelorem i 11,2% otrzymujących kłopidogrel w ciągu roku (RR=1,04; 95%CI: 0,95; 1,13).

W badaniu PLATO, terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich krwawień definiowanych zarówno kryteriami badania, jak i kryteriami TIMI – odpowiednio: RR=1,03 (95%CI: 0,94; 1,12) i RR=1,02 (95%CI: 0,92; 1,14) – tabela 110.

Terapia tikagrelorem związana była ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia krwawień nieśródczaszkowych zakończonych zgonem w porównaniu do leczenia kłopidogrelem – RR=0,43 (95%CI: 0,20; 0,93). Częstość pozostałych krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem była porównywalna pomiędzy grupami przyjmującymi tikagrelor i kłopidogrel – tabela 110.

Terapia tikagrelorem związana była z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkich krwawień niezwiązanych z zabiegiem CABG, określanych według kryteriów badania i kryteriów TIMI, odpowiednio: RR=1,18 (95%CI: 1,01; 1,37) i RR=1,24 (95%CI: 1,02; 1,52) – tabela 110.

Częstość występowania ciężkich krwawień związanych z procedurą CABG określanych według kryteriów badania i kryteriów TIMI, w grupie przyjmujących tikagrelor była porównywalna z grupą przyjmujących kłopidogrel, odpowiednio: RR=0,94 (95%CI: 0,85; 1,05) i RR=0,93 (95%CI: 0,82; 1,06) – tabela 110.



Terapia tikagrelorem związana była z istotnie statystycznie zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich lub niewielkich krwawień określanych według kryteriów badania w porównaniu do terapii kłopidogrelem, RR=1,10 (95%CI: 1,02; 1,18). Częstość ciężkich lub niewielkich krwawień określanych według kryteriów TIMI była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących tikagrelor a grupą przyjmujących kłopidogrel – tabela 110.

Terapia tikagrelorem była związana z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zarówno ogólnej liczby duszności, jak i duszności wymagających przerwania badania, odpowiednio: RR=1,75 (95%CI: 1,61; 1,91), RR=6,04 (95%CI: 3,36; 10,86) – tabela 111.

Częstość działań niepożądanych związanych z zaburzeniami rytmu serca była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących tikagrelor a grupą przyjmujących kłopidogrel. Ogólna liczba nowotworów, jak i liczba nowotworów złośliwych była porównywalna pomiędzy grupami. Terapia tikagrelorem związana była z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych nowotworów, RR=0,51 (95%CI: 0,29; 0,90), przy czym należy podkreślić, że zdarzenia takie wystąpiły z niewielką częstością (0,2% vs 0,4%); NNT=537 – tabela 111.

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

7.2.2 Podgrupa pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI

W badaniu PLATO w podgrupie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym z uniesieniem odcinka ST i planowanym zabiegiem PCI terapia tikagrelorem wiązała się z porównywalnym do terapii kłopidogrelem ryzykiem wystąpienia ciężkich krwawień ocenianych zarówno według kryteriów badania, jak i kryteriów TIMI, odpowiednio: RR=0,98 (95%CI: 0,84; 1,14) i RR=0,96 (95%CI: 0,80; 1,15). Krwawienia zagrażające życiu, zakończone zgonem, w tym nieśródczaszkowe i śródczaszkowe występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami, odpowiednio: RR=0,98 (95%CI: 0,79; 1,21), RR=1,41 (95%CI: 0,45; 4,45), RR=0,76 (95%CI: 0,17; 3,38) i RR=4,04 (95%CI: 0,45; 36,09) – tabela 120.

Krwawienia zagrażające życiu lub zakończone zgonem, określane według kryteriów TIMI, występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel, RR=0,98 (95%CI: 0,79; 1,23).

Ciężkie krwawienia niezwiązane z zabiegiem CABG oceniane zarówno według kryteriów badania, jak i TIMI występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą przyjmujących tikagrelor a grupą przyjmujących kłopidogrel, odpowiednio: RR=1,06 (95%CI: 0,84; 1,35) i RR=1,09 (95%CI: 0,80; 1,47). Ciężkie krwawienia związane z CABG oceniane według kryteriów badania występowały z porównywalną częstością w grupach przyjmujących tikagrelor i kłopidogrel.

Krwawienia ciężkie lub mniejsze, oceniane według kryteriów badania i kryteriów TIMI występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami, odpowiednio: RR=1,09 (95%CI: 0,93; 1,19) i RR=0,97 (95%CI: 0,83; 1,13).

Terapia tikagrelorem związana była z istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z jakąkolwiek procedurą, ocenianych według kryteriów badania – RR=1,31 (95%CI: 1,04; 1,64).

Pozostałe krwawienia występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami – tabela 120.

Terapia tikagrelorą związana była z porównywalnym ryzykiem konieczności transfuzji preparatów krwiopochodnych, w tym: erytrocytów lub pełnej krwi, płytek krwi i świeżo mrożonego osocza – tabela poniżej.

Tabela 121. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Transfuzja jakiegokolwiek produktu krwi	3719	270	7,3	3752	285	7,6	0,96 (0,81; 1,12)	0,58
Transfuzja erytrocytów lub pełnej krwi	3719	257	6,9	3752	271	7,2	0,96 (0,81; 1,13)	0,60
Transfuzja płytek	3719	52	1,4	3752	52	1,4	1,01 (0,69; 1,48)	0,96
Transfuzja świeżo mrożonego osocza	3719	85	2,3	3752	94	2,5	0,91 (0,68; 1,22)	0,53

7.2.3 Podgrupa pacjentów z NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa)

Ogólna liczba krwawień w 4-tygodniowej obserwacji badania DISPERSE-2 była porównywalna pomiędzy grupą przyjmujących tikagrelor w dawce 180 mg a grupą stosujących kłopidogrel – tabela poniżej. Nie było istotnych statystycznie różnic w ogólnej liczbie krwawień ciężkich, krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem, a także w liczbie pozostałych krwawień ciężkich pomiędzy grupą przyjmujących tikagrelor 180 mg a grupą przyjmujących kłopidogrel.

Ogólna liczba krwawień w 12-tygodniowej obserwacji była porównywalna pomiędzy pacjentami przyjmującymi tikagrelor 180 mg a pacjentami stosującymi kłopidogrel. Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią tikagrelorą 180 mg a leczeniem kłopidogrelem w ogólnej liczbie ciężkich krwawień, krwawień związanych z procedurą, a także w liczbie krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem i pozostałych ciężkich krwawień. Wśród pacjentów przyjmujących tikagrelor 180 mg istotnie statystycznie częściej występowały krwawienia niewielkie i minimalne, odpowiednio: RR=4,05 (95%CI: 1,37; 11,98) i RR=1,45 (95%CI: 1,11; 1,88).

Częstość występowania krwawień prowadzących do przerwania badania, a także krwawień wymagających transfuzji i krwawień z układu żołądkowo-jelitowego była porównywalna pomiędzy grupami.

Spośród pozostałych zdarzeń niepożądanych, u pacjentów przyjmujących tikagrelor 180 mg istotnie częściej występowały: duszności, biegunka i hipotensja. Pozostałe zdarzenia niepożądane występowały z porównywaną częstością w obu grupach.

[REDACTED TABLE CONTENT]

7.2.5 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne

Wśród pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne, przyjmujących tikagrelor istotnie statystycznie częściej występowały poważne krwawienia niezwiązane z CABG, poważne lub niewielkie krwawienia, poważne lub niewielkie krwawienia niezwiązane z CABG, krwawienia ciężkie (TIMI) niezwiązane z CABG oraz krwawienia ciężkie lub niewielkie (TIMI) niezwiązane z CABG – odpowiednio RR=1,20 (95%CI: 1,01; 1,42), RR=1,13 (95%CI: 1,03; 1,23), RR=1,30 (95%CI: 1,15; 1,47), RR=1,27 (95%CI: 1,01; 1,60) oraz RR=1,23 (95%CI: 1,04; 1,46).

Nie było istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią tikagrelorem a leczeniem kłopidogrelem w liczbie ciężkich krwawień, krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem, krwawień śródczaszkowych, innych ciężkich krwawień, ciężkich krwawień związanych z CABG, ciężkich krwawień związanych z procedurą wieńcową, ciężkich krwawień niezwiązanych z procedurą wieńcową, ciężkich lub niewielkich

krwawień związanych z CABG, ciężkich lub niewielkich krwawień związanych z procedurą wieńcową, ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z procedurą wieńcową, ciężkich krwawień (TIMI), ciężkich krwawień (TIMI) związanych z CABG, niewielkich krwawień niezwiązanych z CABG, niewielkich krwawień związanych z CABG, ciężkich lub niewielkich krwawień (TIMI) oraz ciężkich lub niewielkich krwawień (TIMI) związanych z CABG – tabela poniżej.

Terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem konieczności transfuzji preparatów krwiopochodnych, w tym: PRBC lub pełnej krwi, RR=1,05 (95%CI: 0,93; 1,18) lub płytek krwi, RR=0,89 (95%CI: 0,68; 1,16) – tabela poniżej.

Tabela 125. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.

Punkty końcowe	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p	NNT (95% CI)
	N	n	%	N	n	%			
Transfuzja PRBC lub pełnej krwi	6651	531	8,0	6885	525	7,6	1,05 (0,93; 1,18)	0,4369	-
Transfuzja płytek krwi	6651	98	1,5	6885	114	1,7	0,89 (0,68; 1,16)	0,3934	-

7.2.6 Podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze

W badaniu PLATO, w podgrupie pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze, terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem wystąpienia ciężkich krwawień definiowanych zarówno kryteriami badania, jak i kryteriami TIMI – RR odpowiednio: 1,15 (95%CI: 0,97; 1,36) i 1,11 (95%CI: 0,90; 1,36) – tabela poniżej.

Terapia tikagrelorem wiązała się z porównywalnym do kłopidogrelu ryzykiem wystąpienia krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem, a także krwawień śródczaszkowych, RR odpowiednio 0,97 (95%CI: 0,77; 1,24) i 2,76 (95%CI: 0,88; 8,67). Terapia tikagrelorem wiązała się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia innych ciężkich krwawień, RR=1,36 (95%CI: 1,07; 1,72, NNT=64,0).

Krwawienia związane z procedurą CABG określane zarówno wg kryteriów badania, jak i kryteriów TIMI występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel, RR odpowiednio 1,09 (95%CI: 0,90; 1,33) i 1,02 (95%CI: 0,80; 1,30).

Krwawienia niezwiązane z procedurą CABG określane zarówno wg kryteriów badania, jak i kryteriów TIMI występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel, RR odpowiednio 1,27 (95%CI: 0,94; 1,73) i 1,30 (95%CI: 0,90; 1,90).

Ciężkie krwawienia zarówno związane, jak i niezwiązane z procedurą wieńcową, oceniane wg kryteriów badania występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą przyjmującą tikagrelor a grupą przyjmującą kłopidogrel.

Terapia tikagrelorem związana była z istotnym statystycznie zwiększeniem ryzyka wystąpienia ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z zabiegiem CABG, określanych według kryteriów badania, RR=1,27 (95%CI: 1,03; 1,56, NNT=65,3).

Ciężkie lub niewielkie krwawienia związane z procedurą CABG lub z jakąkolwiek procedurą wieńcową, a także niezwiązane z jakąkolwiek procedurą wieńcową występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą przyjmującą tikagrelor a grupą przyjmującą kłopidogrel.

Częstość transfuzji erytrocytów lub pełnej krwi, transfuzji płytek, a także świeżo mrożonego osocza w grupie przyjmujących tikagrelor była porównywalna z częstością w grupie przyjmujących kłopidogrel.

7.2.7 Podgrupa pacjentów po CABG

W badaniu PLATO w podgrupie pacjentów po CABG terapia tikagrelorem wiązała się z porównywalnym do terapii kłopidogrelem ryzykiem wystąpienia ciężkich krwawień ocenianych według kryteriów badania: RR=1,01 (95%CI: 0,96; 1,07).

Zagrażające życiu lub zakończone zgonem krwawienia związane z CABG oraz zakończone zgonem krwawienia związane z CABG występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupami, odpowiednio: RR=1,02 (95%CI: 0,90; 1,16) i RR=0,83 (95%CI: 0,25; 2,70) – tabela poniżej.

W żadnej z grup nie występowały krwawienia śródczaszkowe związane z CABG. Wszystkie krwawienia śródczaszkowe po CABG występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel, RR=1,00 (95%CI: 0,06; 15,88).

Ciężkie krwawienia związane z CABG określane według kryteriów TIMI, niewielkie krwawienia związane z CABG określane według kryteriów TIMI oraz ciężkie krwawienia związane z CABG określane według kryteriów GUSTO występowały z porównywalną częstością w grupie przyjmującej tikagrelor i kłopidogrel: odpowiednio RR=1,03 (95%CI: 0,94; 1,13), RR=0,97 (95%CI: 0,79; 1,20) i RR=0,87 (95%CI: 0,64; 1,18).

Krwawienia związane z CABG powodujące obniżenie poziomu Hb o >50 g/l oraz krwawienia związane z CABG powodujące obniżenie poziomu Hb o >30 g/l występowały z porównywalną częstością pomiędzy grupą chorych przyjmujących tikagrelor a grupą pacjentów przyjmujących kłopidogrel, odpowiednio: RR=1,05 (95%CI: 0,91; 1,21) i RR=1,04 (95%CI: 0,96; 1,12).

Ciężkie/zagrażające życiu krwawienia związane z CABG skutkujące zgonem w ciągu 7 dni po CABG występowały częściej w grupie pacjentów leczonych kłopidogrelem niż w grupie tikagreloru, ale wynik nie był istotny statystycznie: RR=0,44 (95%CI: 0,19; 1,01).

Terapia tikagrelorem związana była z porównywalnym ryzykiem konieczności transfuzji preparatów krwiopochodnych, w tym: erytrocytów lub pełnej krwi, płytek krwi i świeżo mrożonego osocza – tabela poniżej.

Tabela 128. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.

Badanie	Tikagrelor			Kłopidogrel			RR (95% CI)	Wartość p
	N	n	%	N	n	%		
Jakakolwiek transfuzja w ciągu 7 dni po CABG	632	349	55,2	629	351	55,8	0,99 (0,90; 1,09)	0,8355
Transfuzja erytrocytów lub pełnej krwi w ciągu 7 dni po CABG	632	333	52,7	629	322	51,2	1,03 (0,93; 1,14)	0,5947
Transfuzja płytek w ciągu 7 dni po CABG	632	97	15,3	629	109	17,3	0,89 (0,69; 1,14)	0,3419
Transfuzja świeżo mrożonego osocza w ciągu 7 dni po CABG	632	159	25,2	629	151	24,0	1,05 (0,86; 1,27)	0,6349

7.2.8 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min

Analiza danych dotyczących bezpieczeństwa tikagreloru w terapii ostrych zespołów wieńcowych u pacjentów z klirensiem kreatyniny przy przyjęciu <60 ml/min wykazała, że powikłania krwotoczne występowały z porównywalnym prawdopodobieństwem w obu grupach – patrz tabela poniżej. Przy czym względne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich lub niewielkich krwawień zdefiniowanych według badania PLATO było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,19 (95%CI: 1,01; 1,40). Względne prawdopodobieństwo wystąpienia duszności w subpopulacji pacjentów z klirensiem kreatyniny <60 ml/min również było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,54 (95%CI: 1,27; 1,88).

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

7.2.9 Podgrupa pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min

W podgrupie pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min względne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich lub niewielkich krwawień zdefiniowanych według badania PLATO było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,12 (95%CI: 1,01; 1,24).

Względne prawdopodobieństwo wystąpienia duszności w subpopulacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min również było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,96 (95%CI: 1,74; 2,21).

Pozostałe powikłania krwotoczne występowały z porównywalnym prawdopodobieństwem w obu grupach – patrz tabela poniżej.

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

7.2.10 Podgrupa pacjentów z cukrzycą

W podgrupie pacjentów z cukrzycą względne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich krwawień, zarówno według definicji badania PLATO, jak i kryteriów TIMI było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,95 (95%CI: 0,81; 1,12) i HR=0,90 (95%CI: 0,74; 1,10).

Względne prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG oraz ciężkich krwawień związanych z CABG zdefiniowanych według badania PLATO również były porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,13 (95%CI: 0,86; 1,49) i HR=0,90 (95%CI: 0,74; 1,09).

[REDACTED]							
[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]
	■	■	■	■	■	■	
[REDACTED]		■	■		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■		■	■	[REDACTED]
[REDACTED]		■	■		■	■	[REDACTED]

7.2.11 Podgrupa pacjentów bez cukrzycy

W podgrupie pacjentów bez cukrzycy względne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich krwawień, zarówno według definicji badania PLATO, jak i kryteriów TIMI było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,08 (95%CI: 0,97; 1,20) i HR=1,10 (95%CI: 0,96; 1,25).

Względne prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich krwawień związanych z CABG zdefiniowanych według kryteriów badania PLATO również było porównywalne wśród pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=0,97 (95%CI: 0,85; 1,11).

Względne prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG zdefiniowanych według kryteriów badania PLATO było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,22 (95%CI: 1,01; 1,46).

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.2.12 Podgrupa pacjentów w wieku ≥ 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku ≥ 75 lat względne prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich krwawień zdefiniowanych według badania PLATO oraz ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG były porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,02 (95%CI: 0,82; 1,27) i HR=1,18 (95%CI: 0,87; 1,59).

Względne prawdopodobieństwo wystąpienia duszności w subpopulacji pacjentów w wieku ≥ 75 lat było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących kłopidogrel: HR=1,63 (95%CI: 1,33; 1,90).

Tabela [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

7.2.13 Podgrupa pacjentów w wieku < 75 lat

W podgrupie pacjentów w wieku < 75 lat względne prawdopodobieństwa wystąpienia ciężkich krwawień zdefiniowanych według badania PLATO oraz ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG były porównywalne w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem i w grupie pacjentów otrzymujących klopidoogrel: HR=1,04 (95%CI: 0,94; 1,15) i HR=1,19 (95%CI: 0,99; 1,43).

Względne prawdopodobieństwo wystąpienia duszności w subpopulacji pacjentów w wieku < 75 lat było istotnie większe wśród pacjentów leczonych tikagrelorem niż w przypadku pacjentów otrzymujących klopidoogrel: HR=1,89 (95%CI: 1,70; 2,09).

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted content]

7.3 Jakość życia

Ocenę jakości życia związanej ze zdrowiem wśród pacjentów z badania PLATO przedstawiono w publikacji Levin 2013. Pomiaru jakości życia związanej ze zdrowiem dokonywano przy użyciu kwestionariusza EQ-5D w momencie wypisu ze szpitala, a następnie 6 i 12 miesięcy po wypisie. Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena jakości życia związanej ze zdrowej (HRQoL) po 12 miesiącach od włączenia do badania. Pacjentom, którzy zmarli przed zakończeniem badania przyporządkowano wartość 0. W przypadku pacjentów, którzy ocenili swój stan zdrowia jako gorszy niż zgon, również przyjęto wynik 0.

Aby ocenić wpływ przyjętych założeń na wyniki, autorzy badania przeprowadzili również 6 analiz wrażliwości. W pierwszym scenariuszu oceniano HRQoL w grupie pacjentów włączonych do oceny pierwszorzędownego punktu końcowego po 6 miesiącach od rozpoczęcia badania. W kolejnym scenariuszu brano pod uwagę realne wyniki pacjentów, którzy ocenili swój stan zdrowia jako gorszy niż zgon.

Pacjenci, którzy wypełnili kwestionariusz EQ-5D jedynie w momencie wypisu ze szpitala lub z nieznanymi przyczynami wcześniej ukończyli badanie, mogli być traktowani jako

pacjenci utraceni z obserwacji. W trzecim scenariuszu analizy wrażliwości tacy pacjenci zostali wykluczeni z oceny. Kolejny scenariusz wykluczał pacjentów, którzy zmarli w okresie pomiędzy wypisem ze szpitala a wizytą kończącą leczenie. Kolejna analiza wrażliwości zakładała ocenę wyników tylko tych pacjentów, dla których otrzymano wynik kwestionariusza po 12 miesiącach (wykluczono pacjentów, dla których uzyskano jedynie wcześniejsze wyniki lub chorych, którzy zmarli). Pacjenci, którzy zmarli podczas hospitalizacji nie brali udziału w badaniu PLATO HRQoL. W ostatnim scenariuszu uwzględniono również tych pacjentów, przypisując im wynik 0.

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W grupie tikagreloru średnia ocena jakości życia związanej ze zdrowiem po 12 miesiącach od wypisu ze szpitala wyniosła 0,840, podczas gdy w grupie kłopidogrelu wynik ten wynosił 0,832. Różnica między grupami wynosiła 0,0081 i była istotna statystycznie (p=0,046).

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

8 Dyskusja i ograniczenia

8.1 Dostępne dane, zastosowane metody, wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

I	-	.	T	+	+	+	-	+	+	-	+	T	T
[Redacted]													
I	I	T	I	T	I	I	T	+	T	+	+	T	+
[Redacted]													
I	.	.	.	I	I
[Redacted]													
I	.	.	.	I	I	T
[Redacted]													
I	I	T	I	T	I	I	I	+	+
[Redacted]													
I	I	T	I	I	I	I	I	+	T	+	+	+	+

[Redacted]													
T	T	T	T	T		T	T						
[Redacted]													
T	T	T	T	T	T	T	T			T	T	T	T
[Redacted]													
T				T	T	T	T					T	T
[Redacted]													
T				T	T	T							
[Redacted]													
T				T	T	T							
[Redacted]													
T				T									
[Redacted]													
T				T									

[REDACTED]													
T				T									
[REDACTED]													
T				T									
[REDACTED]													
I				T	I					[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]													

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2 Zidentyfikowane ograniczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.3 Wyniki innych analiz

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

8.4 Siła dowodów

Siłę dowodów płynących z przeglądu badań pierwotnych w odniesieniu zarówno do skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii tikagrelorem należy uznać za dość dużą. Pomimo że dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pochodzą z ograniczonej liczby badań, dotyczą jednak bardzo dużej populacji – 18 624 pacjentów – badanie PLATO i 990 pacjentów – badanie DISPERSE-2.

9 Podsumowanie i wnioski

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego piśmiennictwa zidentyfikowano 2 randomizowane, kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tikagreloru w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. W obu badaniach komparatorem był kłopidogrel. Prace włączone do opracowania były bardzo dobrej lub umiarkowanej jakości (3 i 5 punktów w skali JADAD).

Na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że w 12-miesięcznej obserwacji **w populacji pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (STEMI, NSTEMI i UA)** tikagrelor w porównaniu z kłopidogrelem wykazał istotnie większą skuteczność w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych zdefiniowanych jako:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- zgon z każdej przyczyny, zawał serca lub udar,
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe.

Tikagrelor w porównaniu do kłopidogrelu istotnie statystycznie zmniejszał ryzyko wystąpienia prostych punktów końcowych:

- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgonu z każdej przyczyny,
- zawału serca,
- zakrzepicy w stencie (w podgrupie chorych, u których zastosowano stent).

Według wyników badania PLATO, leczenie 1000 chorych przez 12 miesięcy tikagrelorem zamiast kłopidogrelem pozwala uniknąć 14 zgonów, w tym 11 z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz 11 zawałów serca.

Tikagrelor w porównaniu do kłopidogrelu wykazywał porównywalną skuteczność w redukcji ryzyka:

- zgonu z przyczyny innej niż naczyniowa,
- udaru,
- przejściowego ataku niedokrwiennego,
- nawrotu niedokrwienia i ciężkiego niedokrwienia,
- innych zdarzeń zakrzepowych (niezwiązanych z sercem lub OUN).

W zakresie bezpieczeństwa leczenia zastosowanie tikagreloru w stosunku do kłopidogrelu wiązało się z podobną liczbą ciężkich krwawień oraz z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia krwawień zakończonych zgonem innych niż śródczaszkowe.

W czasie leczenia tikagrelorem ryzyko wystąpienia ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG, ciężkich lub niewielkich krwawień i krwawień śródczaszkowych zakończonych zgonem było istotnie większe niż podczas leczenia kłopidogrelem. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką częstość tych trzech zdarzeń. Tikagrelor w stosunku do kłopidogrelu zwiększał istotnie ryzyko wystąpienia duszności. W zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących ryzyka wystąpienia krwawień, w tym krwawień wymagających transfuzji, krwawień zagrażających życiu lub zakończonych zgonem, ciężkich lub niewielkich krwawień oraz ciężkich krwawień związanych z zabiegiem CABG, tikagrelor wykazywał porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do kłopidogrelu. Tikagrelor charakteryzował się porównywalnym ryzykiem występowania nowotworów oraz zdarzeń niepożądanych związanych z bradykardią, takich jak wstawienie rozrusznika, bradykardia, omdlenie czy blok serca.

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

Terapia tikagrelorem była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia punktu końcowego złożonego ze zgonu z każdej przyczyny, zawału serca i udaru [Redacted]

[Redacted text block]

Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe występował istotnie statystycznie rzadziej w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w grupie chorych leczonych kłopidogrelem [Redacted]

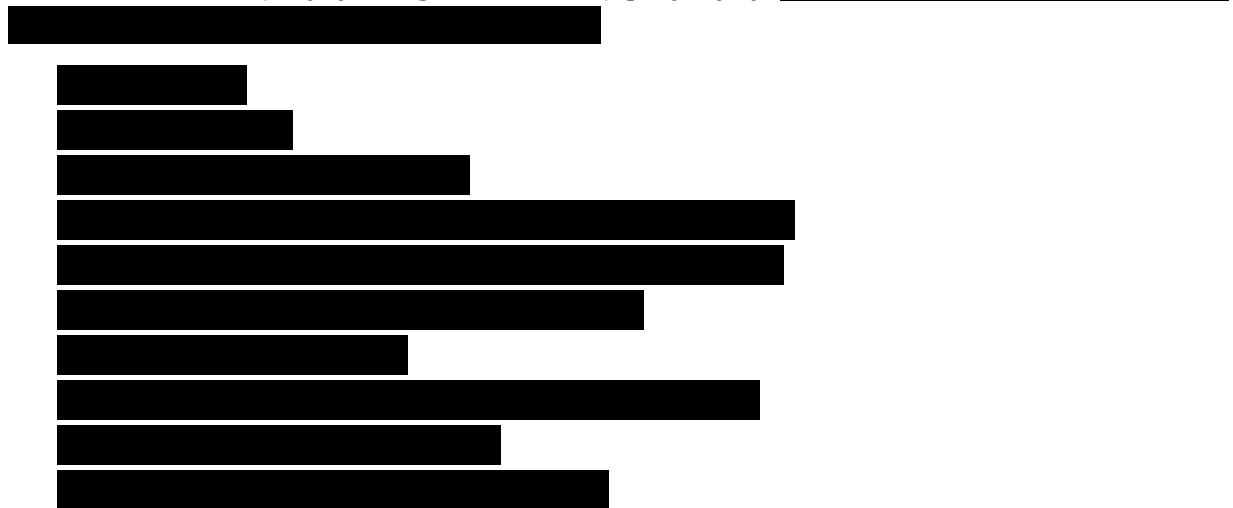
[REDACTED]

[REDACTED]

Terapia tikagrelorem była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych



Tikagrelor był istotnie statystycznie bardziej skuteczny od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka zgonu z każdej przyczyny



Tikagrelor był istotnie statystycznie bardziej skuteczny od terapii kłopidogrelem w zakresie redukcji ryzyka zawału serca



Częstość występowania udarów ogółem była istotnie większa w grupie tikagreloru niż w grupie kłopidogrelu jedynie w subpopulacji pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.

Udar o nieznanym charakterze występował istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów leczonych tikagrelorem niż w grupie chorych leczonych kłopidogrellem w populacji ogólnej pacjentów z OZW: RR=4,98 (95%CI: 1,09; 22,71). W subpopulacji pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI, pacjentów planowanych do leczenia inwazyjnego oraz chorych, u których planowano leczenie zachowawcze ryzyko wystąpienia udaru o nieznanym charakterze było porównywalne w obu badanych grupach.

Terapia tikagrelorem była istotnie statystycznie bardziej skuteczna od terapii kłopidogrellem w zakresie redukcji ryzyka zakrzepicy w stencie [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że terapia tikagrelorem związana była z istotnie mniejszym w porównaniu do terapii kłopidogrellem ryzykiem wystąpienia krwawień nieśródczaszkowych zakończonych zgonem w populacji ogólnej pacjentów z OZW.

Terapia tikagrelorem związana była z istotnie większym w porównaniu do terapii kłopidogrellem ryzykiem wystąpienia:

- krwawień śródczaszkowych zakończonych zgonem w populacji ogólnej pacjentów z OZW;
- ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG zgodnie z kryteriami badania w populacji ogólnej chorych z OZW, jak również w subpopulacji, u której planowano leczenie inwazyjne i w grupie chorych bez cukrzycy;
- ciężkich krwawień niezwiązanych z CABG według kryteriów TIMI w populacji ogólnej pacjentów z OZW oraz w subpopulacji pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne;
- ciężkich lub niewielkich krwawień według kryteriów badania w populacji ogólnej pacjentów z OZW oraz w subpopulacji pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne lub leczenie zachowawcze, chorych z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min oraz pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min;
- ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z CABG według kryteriów badania w subpopulacji pacjentów leczonych inwazyjnie oraz w subpopulacji pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze;

- ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z CABG według kryteriów TIMI w subpopulacji pacjentów leczonych inwazyjnie;
- ciężkich lub niewielkich krwawień niezwiązanych z jakąkolwiek procedurą według kryteriów badania w subpopulacji pacjentów ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI;
- duszności w populacji ogólnej chorych z OZW, jak również w subpopulacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min, chorych z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min, pacjentów w wieku ≥ 75 lat i grupie chorych w wieku < 75 lat.

Istnieje kilka głównych czynników predykcyjnych, definiujących niekorzystne rokowania pacjentów z OZW. Jednym z tych czynników, jest poziom eGFR przy przyjęciu <60 ml/min. Zgodnie z danymi polskiego rejestru OZW, roczna śmiertelność pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min (24,77%) jest ponad 3 krotnie wyższa niż wśród pacjentów z eGFR przy przyjęciu ≥ 60 ml/min (7,54% [REDACTED]

[REDACTED]

Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

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

[Redacted Table]

Aneks 2. Prace włączone do opracowania

Tikagrelor

PLATO

Pełne publikacje

Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. Comparison of Ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *The Lancet* (2010) 375:9711; (283-293)

Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *Journal of American College of Cardiology*. 2010;56:1456-62.

James S, Budaj A, Aylward P, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2010;122;1056-1067.

Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41.

James S., Akerblom A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R., Becker R., Wallentin L. Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *American Heart Journal* (2009) 157:4 (599-605)

Wallentin L., Becker R.C., Budaj A., Cannon C.P., Emanuelsson H., Held C., Horrow J., Husted S., James S., Katus H., Mahaffey K.W., Scirica B.M., Skene A., Steg P.G., Storey R.F., Harrington R.A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New England Journal of Medicine* (2009) 361:11; (1045-1057).

Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet*. 2010;376:1320-8.

James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *European Heart Journal*. 2010;31(24):3006–16.

James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S, Katus H, Morais J, Steg PG, Storey RF, Stevens S, Wallentin L, Harrington RA; For the PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011 Jun 17;342:d3527. doi: 10.1136/bmj.d3527.

Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Lim ST, Cannon CP, Katus HA, Wallentin L. Pulmonary Function in Patients With Acute Coronary Syndrome Treated With Ticagrelor Or Clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] Pulmonary Function Substudy). *Am J Cardiol*. 2011 Sep 3. [Epub ahead of print]

Storey RF, Becker RC, Harrington RA, Husted S, James SK, Cools F, Steg PG, Khurmi NS, Emanuelsson H, Cooper A, Cairns R, Cannon CP, Wallentin L. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J*. 2011 Jul 30. [Epub ahead of print]

Mahaffey KW, Wojdyla DM, Carroll K, Becker RC, Storey RF, Angiolillo DJ, Held C, Cannon CP, James S, Pieper KS, Horrow J, Harrington RA, Wallentin L; PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation*. 2011 Aug 2;124(5):544-54.

Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, Michelson EL, Harrington RA, Husted S, James S, Katus H, Pais P, Raev D, Spinar J, Steg PG, Storey RF, Wallentin L; PLATO Investigators. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 May 10;57(19):1908-16.

Serebruany VL. *Thromb Haemost*. 2011 May;105(5):752-9. Epub 2011 Mar 8. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified.

Serebruany VL. Mortality benefit in PLATO cannot be explained by antiplatelet properties of ticagrelor. *Cardiology*. 2010;117(3):231-3. Epub 2011 Jan 5.

Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8;57(6):672-84. Epub 2010 Dec 30.

Kleiman N.S. PLATO study of ticagrelor versus clopidogrel in patients with high-risk acute coronary syndromes. *Current Cardiology Reports*. 12 (4) (pp 283-285), 2010. Date of Publication: July 2010.

Serebruany V.L. Adenosine release: A potential explanation for the benefits of ticagrelor in the PLATelet Inhibition and Clinical Outcomes trial?. *American Heart Journal*. 161 (1) (pp 1-4), 2011. Date of Publication: January 2011.

Becker RC, Bassand JP, Budaj A, Wojdyla DM, James SK, Cornel JH, French J, Held C, Horrow J, Husted S, Lopez-Sendon J, Lassila R, Mahaffey KW, Storey RF, Harrington RA, Wallentin L. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2933-44.

Armstrong PW, Siha H, Fu Y, Westerhout CM, Steg PG, James SK, Storey RF, Horrow J, Katus H, Clemmensen P, Harrington RA, Wallentin L. ST-elevation acute coronary syndromes in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial: insights from the ECG substudy. *Circulation*. 2012 Jan 24;125(3):514-21.

James SK, Storey RF, Khurmi NS, Husted S, Keltai M, Mahaffey KW, Maya J, Morais J, Lopes RD, Nicolau JC, Pais P, Raev D, Lopez-Sendon JL, Stevens SR, Becker RC; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and a history of stroke or transient ischemic attack. *Circulation*. 2012 Jun 12;125(23):2914-21.

Cornel JH, Becker RC, Goodman SG, Husted S, Katus H, Santoso A, Steg G, Storey RF, Vintila M, Sun JL, Horrow J, Wallentin L, Harrington R, James S. Prior smoking status, clinical outcomes, and the comparison of ticagrelor with clopidogrel in acute coronary syndromes-insights from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2012 Sep;164(3):334-342.e1.

Husted S, James S, Becker RC, Horrow J, Katus H, Storey RF, Cannon CP, Heras M, Lopes RD, Morais J, Mahaffey KW, Bach RG, Wojdyla D, Wallentin L; PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes: a substudy from the prospective randomized PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):680-8.

Varenhorst C, Alström U, Scirica BM, Hogue CW, Åsenblad N, Storey RF, Steg PG, Horrow J, Mahaffey KW, Becker RC, James S, Cannon CP, Brandrup-Wognsen G, Wallentin L, Held C. Factors contributing to the lower mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Oct 23;60(17):1623-30.

DiNicolantonio JJ, Serebruany VL. Exploring the reduction in myocardial infarctions in the PLATO trial: which patients benefited on ticagrelor vs. clopidogrel? *Int J Cardiol*. 2013 May 25;165(3):396-7.

Kohli P, Wallentin L, Reyes E, Horrow J, Husted S, Angiolillo DJ, Ardissino D, Maurer G, Morais J, Nicolau JC, Oto A, Storey RF, James SK, Cannon CP. Reduction in first and recurrent cardiovascular events with ticagrelor compared with clopidogrel in the PLATO Study. *Circulation*. 2013 Feb 12;127(6):673-80.

Levin LÅ, Wallentin L, Bernfort L, Andersson D, Storey RF, Bergström G, Lamm CJ, Janzon M, Kaul P. Health-related quality of life of ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes—results from the PLATO trial. *Value Health*. 2013 Jun;16(4):574-80.

Kunadian V, James SK, Wojdyla DM, Zorkun C, Wu J, Storey RF, Steg PG, Katus H, Emanuelsson H, Horrow J, Maya J, Wallentin L, Harrington RA, Gibson CM. Angiographic outcomes in the PLATO Trial (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Jul;6(7):671-83.

Steg PG, Harrington RA, Emanuelsson H, Katus HA, Mahaffey KW, Meier B, Storey RF, Wojdyla DM, Lewis BS, Maurer G, Wallentin L, James SK; for the PLATO Study Group. Stent Thrombosis With Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes: An Analysis From the Prospective, Randomized PLATO Trial. *Circulation*. 2013 Sep 3;128(10):1055-1065.

Dinicolantonio JJ, D'Ascenzo F, Tomek A, Chatterjee S, Niazi AK, Biondi-Zoccai G. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: A closer look at the PLATO trial. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 29. pii: S0167-5273(13)01194-7.

Brilakis ES, Held C, Meier B, Cools F, Claeys MJ, Cornel JH, Aylward P, Lewis BS, Weaver D, Brandrup-Wognsen G, Stevens SR, Himmelmann A, Wallentin L, James SK. Effect of ticagrelor on the outcomes of patients with prior coronary artery bypass graft surgery: Insights from the PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J*. 2013 Sep;166(3):474-80.

Armstrong PW, Westerhout CM, Fu Y, Harrington RA, Storey RF, Katus H, James S, Wallentin L. Quantitative ST-depression in acute coronary syndromes: the PLATO electrocardiographic substudy. *Am J Med*. 2013 Aug;126(8):723-729.e1.

Abstrakty konferencyjne

Storey RF, Patil SB, Ecob R, et al. More rapid and consistent inhibition of platelet aggregation is achieved by loading with ticagrelor compared to clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO PLATELET substudy. *Circulation*. 2009;120(suppl):S1102. Abstract 5495. [[poster presentation](#)]

Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, et al. Maintenance treatment with ticagrelor yields greater and more consistent inhibition of platelet function compared to clopidogrel in

patients with acute coronary syndromes: results of the PLATO PLATELET substudy. *Circulation*. 2009;120(suppl):S1027. Abstract 4947. [[poster presentation](#)]

Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Comparison of Ticagrelor, the first reversible oral P2Y₁₂ receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: results of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Hotline abstract presented at the 2009 ESC Congress. [[oral presentation](#)]

Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The Incidence of Arrhythmias and Clinical Arrhythmic Events in Patients with Acute Coronary Syndromes Treated with Ticagrelor or Clopidogrel in the PLATO Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(suppl 1):A108.E1006. Abstract 1100-274. [[poster presentation](#)]

Storey RF, Becker RC, Cannon CP, et al. Ticagrelor Does Not Affect Pulmonary Function Tests Compared to Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes: Results of the PLATO Pulmonary Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(suppl 1):A108.E1007. Abstract 1100-276. [[poster presentation](#)]

Held C, Bassand J-P, Becker RC, et al. Ticagrelor Versus Clopidogrel In Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery: Results From The PLATO Trial. Abstract 3020-11. [[oral presentation](#)]

James S, Angiolillo DJ, Becker RC, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes – a substudy from prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(Abtract supplement):202. [[poster presentation](#)]

James S, Roe M, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for a non-invasive management – a substudy from the prospective randomised PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2010;31(Abtract supplement):203 [[poster presentation](#)]

Storey RF, Becker RC, Harrington RA. Increased incidence of dyspnoea associated with ticagrelor did not appear to adversely affect cardiovascular outcomes in the PLATO study. *Eur Heart J*. 2010;31(Abtract supplement):203. [[poster presentation](#)]

Patil SB, Angiolillo DJ, Desai B, et al. Platelet inhibition by ticagrelor is not affected by proton pump inhibitors: results from the PLATO PLATELET substudy. *Eur Heart J*. 2010;31(Abtract supplement):905–6. [[oral presentation](#)]

Wallentin L, James S, Storey RF, et al. Impact of CYP2C19 and ABCB1 SNPs on outcomes with ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome: a PLATO genetic substudy. Hotline abstract presented at the 2010 ESC Congress. [[oral presentation](#)]

Patel MR, Becker RC, Wojdyla DM, Emanuelsson H, Hiatt W, Horrow J, Husted S, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, Wallentin L, James SK. Cardiovascular Events in Acute

Coronary Syndrome Patients With Peripheral Arterial Disease Treated With Ticagrelor Compared to Clopidogrel: Data From the PLATO Trial. *Circulation*. 2011;124:A14299.

James SK, Storey RF, Bushnell C, Horrow J, Husted S, Mahaffey KW, Maya J, Becker RC. Ticagrelor Versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes and History of Stroke or Transient Ischemic Accident: Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes Trial. *Circulation*. 2011;124:A15029.

K.W. Mahaffey, J. Horton, J.H. Alexander, P. Tricoci, R.A. Harrington, L. Wallentin. Intracranial hemorrhage in acute coronary syndrome: incidence, predictors, and outcomes from APPRAISE-2, PLATO, and TRACER. *European Heart Journal* (2013) 34 (Abstract Supplement), 23.

DISPERSE-2

Pełne publikacje

Cannon C.P., Husted S., Harrington R.A., Scirica B.M., Emanuelsson H., Peters G., Storey R.F. Safety, Tolerability, and Initial Efficacy of AZD6140, the First Reversible Oral Adenosine Diphosphate Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel, in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. Primary Results of the DISPERSE-2 Trial. *Journal of the American College of Cardiology* (2007) 50:19 (1844-1851).

Husted S. Storey R.F. Harrington R.A. Emanuelsson H. Cannon C.P. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with Ticagrelor or Clopidogrel. *Clinical Cardiology* (2010) 33:4 (206-212).

Storey R.F. Husted S. Harrington R.A. Heptinstall S. Wilcox R.G. Peters G. Wickens M. Emanuelsson H. Gurbel P. Grande P. Cannon C.P. Inhibition of Platelet Aggregation by AZD6140, A Reversible Oral P2Y₁₂ Receptor Antagonist, Compared With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes *Journal of the American College of Cardiology* (2007) 50:19 (1852-1856).

Storey RF, Melissa Thornton S, Lawrance R, Husted S, Wickens M, Emanuelsson H, Cannon CP, Heptinstall S, Armstrong M. Ticagrelor yields consistent dose-dependent inhibition of ADP-induced platelet aggregation in patients with atherosclerotic disease regardless of genotypic variations in P2RY12, P2RY1, and ITGB3. *Platelets*. 2009 Aug;20(5):341-8.

Husted S, Harrington RA, Cannon CP, Storey RF, Mitchell P, Emanuelsson H. Bleeding risk with AZD6140, a reversible P2Y₁₂ receptor antagonist, vs. clopidogrel in patients undergoing coronary artery bypass grafting in the DISPERSE2 trial. 56. *Int J Clin Pract*. 2009 Apr;63(4):667-70.

Wallentin L., Becker R.C., James S.K., Harrington R.A. The PLATO trial reveals further opportunities to improve outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 105 (5) (pp 760-762), 2011. Date of Publication: May 2011.

Abstrakty konferencyjne

Emanuelsson H, Mahaffey KW, Harrington RA, et al. Can greater inhibition of platelet aggregation be tolerated? Evaluation of the bleeding risk of AZD6140 compared with clopidogrel (CLOP) in patients with acute coronary syndromes (ACS). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):212A. Abstract 995-223.

Husted S, Storey RF, Harrington RA, et al. The effects of AZD6140, the first oral reversible ADP receptor antagonist, compared with clopidogrel on biochemical markers in patients with acute coronary syndromes (ACS). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):200A. Abstract 974-245.

Cannon CP, Harrington RA, Mahaffey KW, et al. Clinical outcomes with AZD6140, an oral reversible ADP receptor antagonist, compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes (ACS). *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):199A-200A. Abstract 974-242.

Storey RF, Husted S, Harrington RA, et al. AZD6140 yields greater inhibition of platelet aggregation than clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without previous clopidogrel treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):204A. Abstract 821-3. [[oral presentation](#)]

Storey RF, Harrington RA, Husted S, et al. AZD6140 yields additional suppression of platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes previously treated with clopidogrel. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(suppl A):204A. Abstract 821-4. [[oral presentation](#)]

Cannon CP, Husted S, Storey RF, et al. The DISPERSE2 Trial: Safety, tolerability and preliminary efficacy of AZD6140, the first oral reversible ADP antagonist, compared with clopidogrel in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation*. 2005;112(suppl II):615. Abstract 2906.

Storey RF, Harrington, RA, Husted, et al. AZD6140 suppresses platelet aggregation in clopidogrel-treated patients even in those with poor clopidogrel response. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(suppl A):208A. Abstract 802-7. [[oral presentation](#)]

Storey RF, Cannon CP, Harrington RA, et al. Final aggregation response is a more sensitive marker of the effects of P2Y₁₂ receptor antagonists than maximal aggregation response. *Eur Heart J*. 2008;29(suppl 1):403. Abstract P2600. [[poster presentation](#)]

Przeglądy systematyczne piśmiennictwa

Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Agostoni P, Abbate A, Romagnoli E, Sangiorgi G, Angiolillo DJ, Valgimigli M, Testa L, Gaita F, Sheiban I. Adjusted indirect comparison meta-analysis of prasugrel versus ticagrelor for patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 4;150(3):325-31. Epub 2010 Sep 9.

Bellemain-Appaix A, Brieger D., Beygui F., Silvain J., Pena A., Cayla G., Barthlmy O., Collet J.-P., Montalescot G. New P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 56 (19) (pp 1542-1551), 2010. Date of Publication: 02 Nov 2010.

Quinlan DJ, Eikelboom JW, Goodman SG, Welsh RC, Fitchett DH, Thérioux P, Mehta SR. Implications of variability in definition and reporting of major bleeding in randomized trials of oral P2Y12 inhibitors for acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2011 Sep;32(18):2256-65. Epub 2011 May 30.

Navarese EP, Verdoia M, Schaffer A, Suriano P, Kozinski M, Castriota F, De Servi S, Kubica J, De Luca G. Ischaemic and bleeding complications with new, compared to standard, ADP-antagonist regimens in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized trials. *QJM.* 2011 Jul;104(7):561-9. Epub 2011 May 13.

Anderson S.D., Shah N.K., Yim J., Epstein B.J. Efficacy and safety of ticagrelor: A reversible P2Y12 receptor antagonist. *Annals of Pharmacotherapy.* 44 (3) (pp 524-537), 2010. Date of Publication: March 2010.

Deeks ED. Ticagrelor: a review of its use in the management of acute coronary syndromes. *Drugs.* 2011 May 7;71(7):909-33.

Aradi D, Komócsi A, Vorobcsuk A, Serebruany VL. Impact of clopidogrel and potent P2Y12 -inhibitors on mortality and stroke in patients with acute coronary syndrome or undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):93-101.

Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Aneks 4. Ocena jakości badań

PLATO					
Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne III fazy, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	862 ośrodki w 43 krajach	18 624 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego (z uniesieniem odcinka ST lub bez) z objawami, które wystąpiły w ciągu 24 godzin do momentu randomizacji Horyzont czasowy: 12 miesięcy	Tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, a następnie 90 mg/dwa razy na dobę), n=9333 Klopidogrel (dawka nasycająca od 300-600 mg, a następnie 75 mg/dobę), n=9291	Pierwszorzędowy, złożony punkt końcowy: • Redukcja ryzyka względnego zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, po podaniu tikagreloru Drugorzędowy, złożony punkt końcowy: • Zgon z każdej przyczyny, zawał mięśnia sercowego lub udar • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar, nawracająca, ciężka choroba niedokrwienna serca, nawracająca choroba niedokrwienna serca, przemijający udar niedokrwienny lub inne zdarzenie zakrzepowe Inne drugorzędowe punkty końcowe: • Zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zgon z każdej przyczyny • Bezpieczeństwo	Według AOTM: IIA Według JADAD: 5 Randomizacja: 2 Metoda ślepej próby: 2 Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 1
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥18 lat • Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST lub bez, z objawami w ciągu ostatnich 24 godzin, objawy niedokrwienia utrzymujące się ≥10 minut w spoczynku oraz ≥2 z następujących: <ul style="list-style-type: none"> • Zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie • Podwyższone biomarkery wskazujące na nekrozę mięśnia sercowego: troponiny I lub T, CK-MB • Jeden z następujących punktów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥60 lat ▪ Wcześniejszy zawał mięśnia sercowego lub zabieg CABG ▪ Choroba wieńcowa z ≥50% stenozą w ≥2 naczyniach ▪ Wcześniejszy udar niedokrwienny, przejściowy atak niedokrwienny, zwężenie naczyń szyjnych ≥50% lub rewaskularyzacja naczyń mózgowia ▪ Cukrzyca ▪ Choroba naczyń obwodowych ▪ Chroniczne zaburzenia czynności nerek 			<ul style="list-style-type: none"> • Cięża lub karmienie piersią • Przeciwwskazania do stosowania klopidogrelu • Przyjmowanie doustnej terapii antykoagulacyjnej, bez możliwości jej przerwania • Terapia fibrynolityczna planowana lub rozpoczęta w ciągu 24 godzin • Ustna lub dożylna terapia silnymi inhibitorami CYP3A, substratami CYP3A, aktywatorami CYP3A • Zwiększone ryzyko incydentów rzadkoskurczu • Incydent sercowo-naczyniowy z komplikacją PCI • PCI przed pierwszą dawką leku • Konieczność dializowania • Trombocytopenia lub anemia • Inne schorzenia zwiększające ryzyko lub wpływające na wynik badania (nowotwór, wstrząs kardiogeniczny, ciężka niestabilność hemodynamiczna) 		
Wszyscy pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy w dawce od 75 mg do 100 mg dziennie. Przeciwwskazaniem do podawania aspiryny była jej nietolerancja.					

DISPERSE-2

Metoda badania	Lokalizacja	Populacja /horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Randomizowane, kontrolowane badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	152 ośrodki w 14 krajach	990 pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST Horyzont czasowy: do 3 miesięcy	Tikagrelor 90 mg, n=334 Tikagrelor 180 mg, n=323 Kłopidogrel 75 mg, n=327	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo i tolerancja jako całkowita liczba ciężkich i niewielkich krwawień (z wyjątkiem krwawień minimalnych) zaobserwowanych w ciągu 4 tygodni trwania badania <p>Dodatkowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Łączna i poszczególna liczba zawałów mięśnia sercowego (w tym zawałów niemych), śmierci, udaru, oraz częstości występowania nawrotu niedokrwienia w ciągu pierwszych 4 do 7 dni po randomizacji 	<p>Według AOTM: IIA</p> <p>Według JADAD: 3</p> <p>Randomizacja: 1</p> <p>Metoda ślepej próby: 2</p> <p>Opis pacjentów, którzy nie ukończyli badania: 0</p>
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 lat Hospitalizacja z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST w ciągu 48 godzin Objawy niedokrwienne ≥ 10 minut w spoczynku w postaci: podwyższonych biomarkerów troponiny I lub T, CK-MB lub podwyższonego dwukrotnie poziomu CK, lub zmiany w EKG wskazujące na niedokrwienie 			<ul style="list-style-type: none"> Ostry zespół wieńcowy z uniesieniem odcinka ST ≥ 20 minut ≥ 48 godzin od pojawienia się objawów lub PCI przed randomizacją Brak stenoz naczyń wieńcowych na angiografie Krwawienia w wywiadzie, wrzody żołądka i dwunastnicy CABG w ciągu 3 miesięcy do randomizacji Udar niekrwotoczny w ciągu 30 dni do randomizacji Nowotwór Ustna terapia antykoagulacyjna w ciągu 7 dni do randomizacji lub konieczność stałej terapii Staća terapia niselektywnymi NLPZ, digoksynami, silnymi inhibitorami cytochromu P450 3A4 lub substratami cytochromu P450 3A4 Terapia trombolityczna w ciągu 7 dni Przeciwwskazania do stosowania kwasu acetylosalicylowego 		
<p>Wszyscy pacjenci przyjmowali kwas acetylosalicylowy w dawce obciążającej 325 mg, a następnie od 5 mg do 100 mg dziennie (z inhibitorów glikoprotein IIb/IIIa lub bez).</p> <p>Pacjenci przyjmujący Tikagrelor byli dodatkowo randomizowani do grup, w których podawano lub nie nasycającą dawkę tikagreloru 270 mg.</p> <p>Pacjentom skierowanym do PCI w ciągu 48 h po randomizacji podawano dodatkowo 300 mg kłopidogrelu (pacjentom z grupy kłopidogrel) lub placebo (pacjentom z grupy tikagreloru).</p>					

Aneks 5. Wyjściowe dane demograficzne

BADANIE	PLATO		PLATO-STEMI		DISPERSE-2			
	Tikagrelor 90 mg N=9333	Klopidogrel 75 mg N=9291	Tikagrelor 90 mg N=3752	Klopidogrel 75 mg N=3792	Tikagrelor 90 mg N=334	Tikagrelor 180 mg N=323	Klopidogrel 75 mg N=327	
Wiek [mediana (przedział)]	62,0	62,0	59 (52-68) ¹	59 (52-68) ¹	64 (12,1)*	63 (11,4)*	62 (11,0)*	
Wiek ≥75 r. ż. [n (%)]	1396 (15,0)	1482 (16,0)	-	-	-	-	-	
Płeć męska [n (%)]	6678 (71,6)	6658 (71,7)	2843 (75,8)	2905 (76,6)	204 (61,1)	211 (64,5)	217 (66,4)	
Rasa [n(%)]	Biała	8566 (91,8)	8511 (91,6)	3429 (91,4)	3443 (90,8)	316 (94,6)	305 (93,3)	308 (94,2)
	Czarna	115 (1,2)	114 (1,2)	33 (0,9)	35 (0,9)	-	-	-
	Azjaci	542 (5,8)	554 (6,0)	251 (6,7)	2558 (6,8)	-	-	-
	Inne	109 (1,2)	112 (1,2)	39 (1,0)	56 (1,5)	-	-	-
Waga [mediana (przedział)]	80,0 (28; 174)	80,0 (29; 180)	-	-	81,0 (17,0)*	81 (16,4)*	83 (16,5)*	
BMI [mediana (przedział)]	27 (13; 68)	27 (13; 70)	-	-	28 (5,4)*	29 (5,1)	29 (5,0)*	
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego [n (%)]								
Palenie papierosów	3360 (36,0)	3318 (35,7)	1724 (45,9)	1678 (44,3)	-	-	-	
Nadciśnienie	6139 (65,8)	6044 (65,1)	2224 (59,3)	2209 (58,3)	-	-	-	
Dyslipidemia	4347 (46,6)	4342 (46,7)	1462 (39,0)	1490 (39,3)	-	-	-	
Cukrzyca	2326 (24,9)	2336 (25,1)	718 (19,1)	816 (21,5)	83 (24,9)	77 (23,8)	81 (24,8)	
W wywiadzie [n (%)]:								
Zawał mięśnia sercowego	1900 (20,4)	1924 (20,7)	500 (13,3)	514 (13,6)	81 (24,3)	78 (24,1)	91 (27,8)	
PCI	1272 (13,6)	1220 (13,1)	328 (8,7)	302 (8,0)	43 (12,9)	51 (15,8)	56 (17,1)	
Wszczepienie bypassów	532 (5,7)	574 (6,2)	98 (2,6)	100 (2,6)	28 (8,4)	26 (8,0)	36 (11,0)	
Zastoinowa niewydolność serca	513 (5,7)	537 (5,8)	116 (3,1)	108 (2,8)	-	-	-	
Niekrwotoczny udar	353 (3,8)	369 (4,0)	107 (2,9)	126 (3,3)	-	-	-	
Choroba tętnic obwodowych	566 (6,1)	578 (6,2)	166 (4,4)	165 (4,4)	-	-	-	
Chroniczna niewydolność nerek	379 (4,1)	406 (4,4)	106 (2,8)	127 (3,3)	-	-	-	
Duszności	1412 (15,1)	1358 (14,6)	-	-	-	-	-	

POChP	555 (5,9)	530 (5,7)	-	-	-	-	-
Astma	267 (2,9)	265 (2,9)	-	-	-	-	-
Dna moczanowa	272 (2,9)	262 (2,8)	-	-	-	-	-
Wcześniejsze stosowanie kłopidogrelu [n (%)]	-	-	-	-	87 (26,0)	86 (26,3)	92 (28,1)
EKG na początku badania [n (%)]:	-	-	-	-	-	-	-
Utrzymujące się uniesienie odcinka ST	3497 (37,5)	3511 (37,8)	-	-	-	-	-
Załamaniem odcinka ST	4730 (50,7)	4756 (51,2)	-	-	-	-	-
Odwrócenie fali T	2970 (31,8)	2975 (32,0)	-	-	-	-	-
Troponiny dodatnie [n (%)]:	7965 (85,3)	7999 (86,1)	3169 (84,5)	3241 (85,5)	-	-	-
TIMI STEMI >2	-	-	1801 (48,0)	1813 (47,8)	-	-	-
Uniesienie odcinka ST ≥ 1 mm [n (%)]	-	-	3414 (91,0)	3410 (89,9)	-	-	-
Blok lewej odnogi pęczka przedsionkowo-komorowego Hisa [n (%)]	-	-	338 (9,0)	382 (10,1)	-	-	-
Rytm serca bpm [mediana, 25-75 percentyl]	-	-	75 (66-86)	75 (66-87)	-	-	-
Ciśnienie skurczowe [mediana, 25-75 percentyl]	-	-	130 (120-150)	130 (120-150)	-	-	-
ciśnienie rozkurczowe [mediana, 25-75 percentyl]	-	-	80 (70-90)	80 (70-90)	-	-	-
Ostateczna diagnoza [n (%)]:							
Zawał mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST	3496 (37,5)	3530 (38,0)	-	-	-	-	-
Zawał mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST	4005 (42,9)	3950 (42,5)	-	-	-	-	-
Niestabilna dławica piersiowa	1549 (16,6)	1563 (16,8)	-	-	-	-	-
Inna diagnoza lub brakujące dane	283 (3,0)	248 (2,7)	-	-	-	-	-
Czynniki ryzyka dla zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [n (%)]:							
Klasa Killipa >2	25 (0,7)	41 (1,2)	34 (0,9)	53 (1,4)	-	-	-
TIMI ≥ 3	1584 (45,3)	1553 (44,0)	-	-	-	-	-
Czynniki ryzyka dla zawału mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [n (%)]:							
Troponiny dodatnie [n (%)]:	4418 (79,5) ^{&}	4455 (80,8) ^{&}	-	-	-	-	-
Załamaniem odcinka ST >0,1 mV	3141 (56,6) ^{&}	3182 (57,7) ^{&}	-	-	-	-	-
TIMI 5	1112 (20,0) ^{\$}	1170 (21,2) ^{&}	-	-	-	-	-

* średnia (SD), & Tikagrelor -N=5554, kłopidogrel n=5513. ¹ mediana (25 percentyl, 75 percentyl).

Aneks 6. Przyczyny nieukończenia badania

	PLATO		PLATO-STEMI		DISPERSE-2		
	Tikagrelor 90 mg	Klopidogrel 75 mg	Tikagrelor 90 mg	Klopidogrel 75 mg	Tikagrelor 90 mg	Tikagrelor 180 mg	Klopidogrel 75 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	9333	9291	3752	3792	334	329	327
Liczba pacjentów, którzy przegrali badanie [n (%)]	2186 (23,4)	1999 (21,5)	715 (19,1)	695 (18,3)	20 (6,0)	23 (7,0)	20 (6,1)
Przyczyny nieukończenia n (%)							
Zdarzenia niepożądane	690 (7,4)	556 (6,0)	219 (5,8)	189 (5,0)	8 (2,4)*	5 (1,5)*	3 (0,9)*
Wola pacjenta	946 (10,1)	859 (9,2)	324 (8,6)	308 (8,1)	-	-	-
Inne	550 (5,9)	584 (6,3)	171 (4,6)	198 (5,2)	-	-	-
Utrata z obserwacji	-	-	-	-	-	-	-
Zdarzenia niepożądane, decyzja pacjenta, naruszenie protokołu, decyzja lekarza prowadzącego	-	-	-	-	-	-	-

* zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem.

Aneks 7. Podsumowanie metodyki oraz oceny jakości badań

Badanie	PLATO	DISPERSE-2
Metoda badania	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne	Randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne
Typ badania	Równoległe	Równoległe
Liczba i lokalizacja ośrodków	862 ośrodki w 43 krajach	152 ośrodki w 14 krajach
Liczebność populacji (randomizowani / analiza skuteczności / analiza bezpieczeństwa)	18 624/18 624/18 421	990/990/984
Czas obserwacji	12 miesięcy	Do 3 miesięcy
Populacja	Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego (z uniesieniem odcinka ST lub bez) z objawami, które wystąpiły w ciągu 24 godzin do momentu randomizacji	Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST
Porównywane interwencje	Tikagrelor 180 mg/90 mg + aspiryna, n=9333 Klopidogrel 300-600 mg/75 mg + aspiryna, n=9291	Tikagrelor 90 mg + aspiryna, n=334 Tikagrelor 180 mg + aspiryna, n=323 Klopidogrel 75 mg + aspiryna, n=327
Szczegółowy protokół leczenia	Tak	Tak
Metody statystyczne	Opisane	Opisane
Uzasadnienie liczebności próby	Tak	Nie
Udział sponsora	Opisany, badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Opisany, badanie sponsorowane przez AstraZeneca
Analiza ITT	Tak Analiza skuteczności: wszyscy randomizowani pacjenci Analiza bezpieczeństwa: wszyscy randomizowani pacjenci, którzy otrzymali, co najmniej jedną dawkę leku	Brak danych – prawdopodobnie tak
Hipoteza	Superiority: Tikagrelor jest lepszy od klopidogrelu w prewencji zdarzeń naczyniowych i zgonów u pacjentów z objawami ostrego zespołu wieńcowego	Non-inferiority: Tikagrelor nie gorszy od klopidogrelu w odniesieniu do bezpieczeństwa (ciężkie lub

Aneks 8. Zestawienie najistotniejszych wyników oceny skuteczności tikagreloru w leczeniu zespołów wieńcowych (GRADE)

Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego (STEMI, NSTEMI-ACS)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,85 (95%CI: 0,78; 0,92) NNT=60,4	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,84 (95%CI: 0,77; 0,92) NNT=55,3	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,88 (95%CI: 0,82; 0,95), NNT=54,1	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zawał serca											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,85 (95%CI: 0,75; 0,95), NNT=101,8	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,80 (95%CI: 0,69; 0,91), NNT=102,6	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Udar											

1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=1,17 (95%CI: 0,91;1,52)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar niedokrwienny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=1,05 (95%CI: 0,79; 1,40)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar krwotoczny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=1,76 (95%CI: 0,89; 3,47)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z każdej przyczyny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,78 (0,68; 0,89) NNT=85,4	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,71 (95%CI: 0,49; 1,04)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót ciężkiego niedokrwienia											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,87 (95%CI: 0,74; 1,01)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Przejściowy atak niedokrwienny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,78 (95%CI: 0,42; 1,44)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	9333	9291	RR=0,61 (95%CI: 0,34; 1,08)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zakrzepica w stencie - pewna											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	5640	5649	RR=0,67 (95%CI: 0,50; 0,90), NNT=161,9	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,87 (95%CI: 0,76; 1,00)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,87 (95%CI: 0,76; 0,99) NNT=71,1	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,88 (95%CI: 0,78; 0,98) NNT=56,6	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zawał serca											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,80 (95%CI: 0,65; 0,98) NNT=94,1	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,82 (95%CI: 0,67; 1,01)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=1,62 (95%CI: 1,06; 2,46) NNT=175,6	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar niedokrwienny											

1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=1,57 (95%CI: 0,97; 2,54),	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar krwotoczny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=1,59 (95%CI: 0,62; 4,09)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z każdej przyczyny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,82 (95%CI: 0,67; 0,99) NNT=96,9	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,77 (95%CI: 0,40; 1,47)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Nawrót ciężkiego niedokrwienia											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,81 (95%CI: 0,61; 1,06)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Przejęciowy atak niedokrwieniny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=1,01 (95%CI: 0,33; 3,13)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,65 (95%CI: 0,28; 1,50)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zakrzepica w stencie - pewna											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,65 (95%CI: 0,45; 0,95) NNT=117,8	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (UA/NSTEMI)

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	5554	5513	RR=0,86 (95%CI: 0,77; 0,96) NNT=61,2	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zawał serca											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	5554	5513	RR=0,91 (95%CI: 0,79; 1,04)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	5554	5513	RR=0,76 (95%CI: 0,63; 0,91) NNT=91,2	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z każdej przyczyny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,78 (95%CI: 0,66; 0,93) NNT=69,5	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,94 (95%CI: 0,60; 1,48)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Pacjenci hospitalizowani z powodu ostrego zespołu wieńcowego (STEMI, NSTEMI-ACS), populacja leczona zachowawczo

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=0,86 (95%CI: 0,74; 0,99) NNT=52,9	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR= 0,94 (95%CI: 0,84; 1,05)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zawał serca											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=0,77 (95%CI: 0,62; 0,96) NNT=64,9	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=0,82 (95%CI: 0,67; 1,01)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=1,36 (95%CI: 0,89; 2,07)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar niedokrwienny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=1,16 (95%CI: 0,73; 1,86)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar krwotoczny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=2,76 (95%CI: 0,88; 8,67)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z każdej przyczyny											

1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=0,76 (95%CI: 0,62; 0,93) NNT=55,4	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	2601	2615	RR=0,69 (95%CI: 0,36; 1,32)	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym leczeni inwazyjnie

Ocena jakości dowodów							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/liczba pacjentów		Wyniki	Waga punktu końcowego	Jakość dowodów ogółem
							Interwencja	Komparator			
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,84 (0,76; 0,94) NNT=64,4	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,84 (0,76; 0,93) NNT=60,2	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,85 (0,78; 0,93) NNT=47,4	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zawał serca											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,80 (0,70; 0,92) NNT=82,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – 12 tyg.											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	3752	3792	RR=0,81 (0,68; 0,97) NNT=134,0	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕

Udar											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=1,08 (0,78; 1,49) NNT=1,08	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar niedokrwienny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,99 (0,69; 1,42)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Udar krwotoczny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=1,32 (0,56; 3,14)	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕
Zgon z każdej przyczyny											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,80 (0,68; 0,95) NNT=109,3	krytyczna (9)	⊕⊕⊕⊕
Zakrzepica w stencie - pewna											
1 (RCT)	brak ograniczeń	nie dotyczy	brak	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	6732	6676	RR=0,64 (0,46; 0,87) NNT=139,7	krytyczna (7)	⊕⊕⊕⊕

Aneks 9. 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 ślepa 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 ślepa 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.*

Aneks 10. Skala TIMI

Opracowano na podstawie „*Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet InhibitioN with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38)*”. Wiviott S.D. Antman E.M. Gibson C.M. Montalescot G. Riesmeyer J. Weerakkody G. Winters K.J. Warmke J.W. McCabe C.H. Braunwald E. American Heart Journal (2006) 152:4 (627-635)

Tabela 141. Krwawienia według kryteriów TIMI.

	Objawowy krwotok śródczaszkowy	Widoczne klinicznie (również przez obrazowanie)	Spadek hemoglobiny (g/dL)
Ciężkie	X	X	>>5
Średnie		X	Od 3 do <5
Minimalne		X	<5

Krwawienie ciężkie zagrażające życiu spełnia jedno z następujących kryteriów: jest śmiertelne, prowadzi do hipotensji wymagającej dożylnego podania środków inotropowych, wymaga interwencji chirurgicznej, stwarza konieczność transfuzji 4 lub więcej jednostek krwi (krew pełna lub koncentrat krwinek czerwonych) przez 48 godzin, jest objawowym krwotokiem śródczaszkowym.

Aneks 11. Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			
Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócenia wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

Aneks 12. Klasy zaleceń i poziomy wiarygodności wytycznych

Tabela 142. Klasy zaleceń.

Klasy zaleceń	Definicja
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechne przekonanie, że rozpatrywana procedura diagnostyczna/sposób leczenia jest korzystna/-y, przydatna/-y i skuteczna/-y.
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej formy terapii.
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody.
Klasa IIb	Dowody nie potwierdzają w sposób wystarczający przydatności/skuteczności metody.
Klasa III	Istnieją dowody naukowe lub powszechne przekonanie, że sposób leczenia jest nieprzydatny/nieskuteczny, a w niektórych przypadkach może być szkodliwy.

Tabela 143. Poziomy wiarygodności.

Poziomy zaleceń	Definicja
Poziom A	Dane pochodzą z wielu badań klinicznych z randomizacją chorych lub metaanaliz.
Poziom B	Dane pochodzą z pojedynczego badania klinicznego z randomizacją chorych lub z dużych badań bez randomizacji.
Poziom C	Zgodna opinia ekspertów i/lub dane z badań na małą skalę, badań retrospektywnych lub rejestrów.

Aneks 13. Badania w toku

Opracowano na podstawie rejestru badań klinicznych U.S. National Institutes of Health, dostępnego na stronie clinicaltrials.gov.

Tytuł badania	Identyfikator badania	Cel badania	Przewidywana data zakończenia badania	Interwencja	Komparator
A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group, Multinational Trial, to Assess the Prevention of Thrombotic Events With Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Acetyl Salicylic Acid (ASA) Therapy in Patients With History of Myocardial Infarction	NCT01225562	Celem badania jest ocena skuteczności tikagreloru w redukcji incydentów sercowo-naczyniowych wśród pacjentów po zawale mięśnia sercowego przyjmujących aspirynę.	Luty 2014	Tikagrelor	Placebo
Study to Assess Safety and Efficacy of Ticagrelor (AZD6140) Versus Clopidogrel in Asian/Japanese Patients With Non-ST or ST Elevation Acute Coronary Syndromes (ACS)	NCT01294462	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem w populacji pacjentów z Azji/Japonii z OZW i planowanym zabiegiem PCI.	Lipiec 2012	Tikagrelor + ASA	Kłopidogrel + ASA

Aneks 14. Kontrolowane badania wykluczone z analizy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Aneks 15. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych

EMA

Na stronie European Medicines Agency nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania tikagreloru, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

URPL

Na stronie Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania tikagreloru, skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne.

FDA/MedWatch

Źródło:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM264004.pdf>

Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne:

- Brilinta podobnie jak inne leki przeciwplatekcyjne może powodować znaczące, niekiedy śmiertelne krwawienia.
- Nie należy stosować preparatu Brilinta u osób z aktywnym krwawieniem lub krwotokiem wewnątrzczaszkowym w wywiadzie.
- Jeżeli to możliwe należy panować nad krwawieniami bez przerywania stosowania preparatu Brilinta. Przerwanie leczenia może prowadzić do zwiększenia ryzyka kolejnych incydentów sercowo-naczyniowych.
- Preparat Brilinta należy stosować w skojarzeniu z aspiryną, a właściwa dawka podtrzymująca to 75-100 mg raz dziennie.
- Wyższe dawki aspiryny (powyżej 100 mg) mogą zmniejszać skuteczność preparatu Brilinta.
- Należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia krwawień i łatwiejszego tworzenia siniaków, a także o tym, że zatrzymanie krwawienia może trwać dłużej niż zazwyczaj.

- Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłaszania nieprzewidzianych, przedłużonych lub nadmiernych krwawień oraz obecności krwi w stolcu lub w moczu.
- Pacjenci muszą zostać poinformowani o tym, że dzienna dawka aspiryny nie może przekraczać 100 mg. Nie powinno się przyjmować preparatów zawierających aspirynę w innych wskazaniach.
- Pacjenci powinni zostać poinformowani o wszystkich lekach na receptę, bez recepty i suplementach diety, które mogą mieć wpływ na ryzyko krwawienia (np. warfaryna, heparyna).
- Pacjenci powinni lekarza lub dentystę o przyjmowaniu preparatu Brilinta przed jakąkolwiek operacją lub procedurą stomatologiczną.

Aneks 16. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			
■			

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

Spis tabel

Tabela 1. Liczba hospitalizacji z powodu OZW według JGP w 2012 roku.....	19
Tabela 2. Koszty pośrednie związane z chorobami sercowo-naczyniowymi.	23
Tabela 3. Śmiertelność odległa wg płci – dane rejestru OZW.....	27
Tabela 4. Śmiertelność odległa wg wieku – dane rejestru OZW.....	30
Tabela 5. Śmiertelność odległa wg obecności cukrzycy – dane rejestru OZW.....	32
Tabela 6. Wstępna ocena kliniczna wydolności nerek przy przyjęciu – dane z rejestru PL-ACS.	34
Tabela 7. Śmiertelność odległa wg poziomu eGFR przy przyjęciu – dane rejestru OZW.....	35
Tabela 8. Śmiertelność odległa wg obecności niewydolności serca w wywiadzie– dane rejestru OZW.....	36
[REDACTED]	
Tabela 10. Leczenie przeciwplatekcyjne pacjentów z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI) i pierwotnym PCI.....	39
Tabela 11. Dawki jednocześnie podawanych leków przeciwplatekcyjnych.....	40
Tabela 12. Leczenie przeciwplatekcyjne pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS).....	41
Tabela 13. Podsumowanie pozostałych rekomendacji dla leków przeciwplatekcyjnych w OZW.	45
Tabela 14. Rekomendacje Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) dla tikagreloru.....	55
Tabela 15. Zestawienie rekomendacji agencji oceny technologii medycznych na świecie.....	60
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 17. Charakterystyka inhibitorów P2Y12.....	69
Tabela 18. Preparaty klopidogrelu objęte refundacją.	74
Tabela 19. Proponowany schemat decyzyjny w oparciu o PICO.....	77
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
Tabela 27. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs klopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.	105
Tabela 28. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs klopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	105



Tabela 29. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa).....	106
Tabela 30. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI (obserwacja 12-tygodniowa).....	106
	107
Tabela 32. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.	107
Tabela 33. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.....	108
Tabela 34. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów po CABG.....	108
Tabela 35. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.	109
Tabela 36. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.....	109
Tabela 37. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.....	110
Tabela 38. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.....	110
Tabela 39. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	111
Tabela 40. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	111
Tabela 41. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	112
Tabela 42. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.	112
Tabela 43. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z każdej przyczyny, zawał serca, udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.....	112
Tabela 44. Złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	113

Tabela 45. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	113
Tabela 46. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.	114
Tabela 47. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	114
Tabela 48. Drugorzędowy złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar, ciężkie nawracające niedokrwienie, nawracające niedokrwienie, przejściowy atak niedokrwienny lub inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.	115
Tabela 49. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.	115
Tabela 50. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel; populacja ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	116
Tabela 51. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	116
Tabela 52. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	116
	117
Tabela 54. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	117
Tabela 55. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.....	118
Tabela 56. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	118
Tabela 57. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	119
Tabela 58. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	119
Tabela 59. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.	119
Tabela 60. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	120
Tabela 61. Zgon z każdej przyczyny – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.	120
Tabela 62. Zgon z każdej przyczyny – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	121

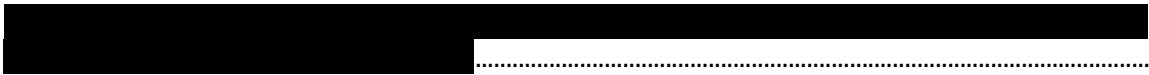

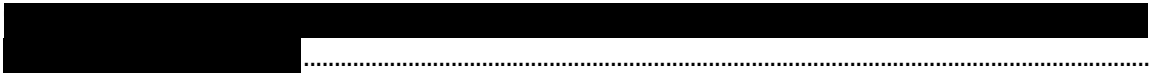





	121
Tabela 64. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie inwazyjne.....	122
Tabela 65. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.....	122
Tabela 66. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	122
Tabela 67. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.....	123
Tabela 68. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.....	124
Tabela 69. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.....	124
Tabela 70. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.....	125
Tabela 71. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	125
Tabela 72. Zgon z każdej przyczyny w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	125
Tabela 73. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	126
Tabela 74. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	126
	127
Tabela 76. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów u których planowano leczenie zachowawcze.....	127
Tabela 77. Zgon z przyczyny innej niż naczyniowa w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	128
Tabela 78. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	128
Tabela 79. Zawał serca (z wyłączeniem zawału niemego) w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	128
Tabela 80. Zawał serca – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI.....	129
Tabela 81. Zawał serca – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – populacja NSTEMI.....	129
	130
Tabela 83. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	130
Tabela 84. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.....	130
Tabela 85. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	131

Tabela 86. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.....	131
Tabela 87. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.....	131
Tabela 88. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	132
Tabela 89. Zawał serca w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	132
Tabela 90. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	133
Tabela 91. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	133
Tabela 92. Udar – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	134
Tabela 93. Udar – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	134
Tabela 94. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	134
Tabela 95. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.....	135
Tabela 96. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	135
Tabela 97. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	136
Tabela 98. Udar w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	136
Tabela 99. Nawrót ciężkiego niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	136
Tabela 100. Nawrót ciężkiego niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	137
Tabela 101. Nawrót ciężkiego niedokrwienia – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	137
Tabela 102. Nawrót ciężkiego niedokrwienia – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	138
Tabela 103. Nawrót niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	138
Tabela 104. Nawrót niedokrwienia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	138
Tabela 105. Nawrót niedokrwienia – tikagrelor 90 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	139
Tabela 106. Nawrót niedokrwienia – tikagrelor 180 mg vs kłopidogrel – podgrupa NSTEMI.....	139
Tabela 107. Przejściowy epizod niedokrwienno w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	139
Tabela 108. Przejściowym epizod niedokrwienno w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	140
Tabela 109. Inne zdarzenia zakrzepowe w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	140

Tabela 110. Odsetek pacjentów z innym zdarzeniem zakrzepowym w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.	141
Tabela 111. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	141
Tabela 112. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.	142
Tabela 113. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	143
Tabela 114. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.....	144
Tabela 115. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.....	144
Tabela 116. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat.....	144
Tabela 117. Zakrzepica w stencie w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	145
Tabela 118. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	147
Tabela 119. Bezpieczeństwo leczenia w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja STEMI, UA i NSTEMI.....	148
Tabela 120. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.....	150
Tabela 121. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa ze STEMI i planowanym zabiegiem PCI.	151
Tabela 122. Bezpieczeństwo leczenia – podgrupa NSTEMI.....	152
	153
Tabela 124. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	155
Tabela 125. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie inwazyjne.....	156
Tabela 126. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów, u których planowano leczenie zachowawcze.....	158
Tabela 127. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	160
Tabela 128. Transfuzje preparatów krwiopochodnych w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – podgrupa pacjentów po CABG.....	161
Tabela 129. Powikłania krwotoczne oraz duszności w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu <60 ml/min.....	162
Tabela 130. Powikłania krwotoczne oraz duszności w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z eGFR przy przyjęciu >60 ml/min.....	163
Tabela 131. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów z cukrzycą.....	164
Tabela 132. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów bez cukrzycy.....	165

Tabela 133. Powikłania krwotoczne i duszność w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku ≥ 75 lat	165
Tabela 134. Powikłania krwotoczne w 12-miesięcznej obserwacji – tikagrelor vs kłopidogrel – populacja pacjentów w wieku < 75 lat.....	166
Tabela 135. Jakość życia związana ze zdrowiem – tikagrelor vs kłopidogrel – wynik dla pierwszorzędnego punktu końcowego i analizy wrażliwości.	167
	172
	175
	190
	192
	193
Tabela 141. Krwawienia według kryteriów TIMI.....	222
Tabela 142. Klasy zaleceń.....	225
Tabela 143. Poziomy wiarygodności.	225

Spis rycin

Rycina 1. Przyczyny zgonów Polaków w 2010 roku, na podstawie danych GUS.....	17
Rycina 2. Liczba zgonów w wyniku choroby niedokrwiennej serca i ostrego zawału serca w poszczególnych grupach wiekowych Polaków w 2010 roku, na podstawie danych GUS.....	18
Rycina 3. Całkowite koszty bezpośrednie ostrych zespołów wieńcowych na jednego pacjenta w ciągu 12 miesięcy w Europie (rok 2004). ²⁰	22
Rycina 4. Śmiertelność po OZW w grupie kobiet i mężczyzn.	28
Rycina 5. Śmiertelność po OZW w grupie wiekowej ≥ 75 lat i < 75 lat.....	30
Rycina 6. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.....	33
Rycina 7. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z eGFR przy przyjęciu < 60 ml/min i > 60 ml/min.	35
Rycina 8. Śmiertelność po OZW w populacji pacjentów z niewydolnością serca i bez niewydolności serca.....	37
Rycina 9. Selekcja prac do opracowania.....	86

Piśmiennictwo

- ¹ Jean-Pierre Bassand, Christian W. Hamm, Diego Ardissino, Eric Boersma, Andrzej Budaj, Francisco Fernández-Avilés, Keith A.A. Fox, David Hasdai, E. Magnus Ohman, Lars Wallentin, William Wijns. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez uniesienia odcinka ST. Tłumaczenie za zgodą ESC oryginalnego tekstu opublikowanego w *European Heart Journal* 2007; 28: 1598-660.
- ² Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 1999 Feb;58(1):163-9.
- ³ Łukasz Chrzanowski. Znaczenie zakażenia i reakcji zapalnej w chorobie niedokrwiennej serca. *Forum Kardiologów* 2000; 4: 117–121.
- ⁴ Paweł Burchardt, Anna Goździcka-Józefiak, Tomasz Siminiak. IGF-1 – nowy czynnik ryzyka miażdżycy naczyń wieńcowych? *Kardiologia Polska* 11/2006.
- ⁵ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Acute coronary syndrome: A national clinical guideline. February 2007. Dostępny na stronie: www.sign.ac.uk (3/6/2008).
- ⁶ Główny Urząd Statystyczny, <http://www.stat.gov.pl/>. Rocznik demograficzny 2012.
- ⁷ <http://www.faktymedyczne.pl>
- ⁸ Pająk A, Kozela M. Cardiovascular Disease in Central and East Europe. *Public Health Reviews.* 2012;33:416-35.
- ⁹ European mortality database (MDB), World Health Organization Regional Office for Europe; <http://data.euro.who.int/>
- ¹⁰ red. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne tom 1. *Medycyna Praktyczna.* Kraków 2006.
- ¹¹ Ogólnopolski Rejestr Ostrego Zespołu Wieńcowego, <http://www.rejestrozw.pl/>
- ¹² http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/ostry_zw_15112010.pdf
- ¹³ Event recurrence based on Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) data. Sources: World Health Organization, Cardiovascular disease: prevention and control; 2009. Collinson, *Eur Heart J*; 2000. Reimer, Cardiovascular disease in Europe, Euro Heart Survey; 2006. Tang, *Am Heart J*; 2007
- ¹⁴ McCollam P, Etemad L. Cost of care for new-onset acute coronary syndrome patients who undergo coronary revascularization. *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 307-11.
- ¹⁵ Etemad LR, McCollam PL. Total first-year costs of acute coronary syndrome in a managed care setting. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: 300-6.
- ¹⁶ Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, *et al.* Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 495-503.

- ¹⁷ Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2009 Update A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-e181.
- ¹⁸ Chastek B, Riedel AA, Wygant G, et al. An evaluation of hospitalization and follow-up care costs among patients hospitalized with acute coronary syndromes (ACS) who are treated with clopidogrel. *CMRO* 2009; 25 (12): 2845-52.
- ¹⁹ Berenson K, Ogbonnaya A, Casciano R, et al. Economic consequences of ACS-related rehospitalizations in the US. *CMRO* 2010; 26 (2): 329-36.
- ²⁰ Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 495-503.
- ²¹ Lindgren P, Kahan T, Poulter N, et al. Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy. *Eur J Health Econ* 2007; 8: 25-30.
- ²² Menzin J, Wygant G, Hauch O et al. One year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 461-8.
- ²³ Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis
- ²⁴ Institute for Health Metrics and Evaluation; www.healthmetricsandevaluation.org/.
- ²⁵ Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008-2010; www.stat.gov.pl.
- ²⁶ Michael J Davies. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.
- ²⁷ Peter Libby. Current Concepts of the Pathogenesis of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
- ²⁸ Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawale serca z przetrwałym uniesieniem odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w ostrym zawale serca z uniesieniem odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2012; 70: supl. VI: S 255–S 318.
- ²⁹ Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrych zespołów wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. *Kardiologia Polska* 2011; 69: supl. V: S 203–S 270.

- ³⁰ Rosengren A., Wallentin L., Gitt A.K., Behar S., Battler A., Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 663–670.
- ³¹ Alfredsson J., Stenestrand U., Wallentin L., Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1357–1362.
- ³² Hvelplund A., Galatius S., Madsen M. i wsp. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 684–690.
- ³³ Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. i wsp. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 789–795.
- ³⁴ Bairey Merz N, Bonow RO, Sopko G et al. Women’s Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2–4, 2002: executive summary. *Circulation*, 2004; 109: 805–807.
- ³⁵ Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, Steg PG. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals data- base. *Circulation* 2007; 115: 833–839.
- ³⁶ Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J et al. Sex-based analysis of outcome in patients with acute myocardial infarction treated predominantly with percutaneous coronary intervention. *JAMA*, 2002; 287: 210–215.
- ³⁷ Ogólnopolski Rejestr Ostrych Zespołów Wieńcowych PL-ACS. <http://www.rejestrozw.republika.pl/>
- ³⁸ Diercks D.B., Roe M.T., Mulgund J. i wsp. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. *Am. Heart J.* 2006; 152: 140–148.
- ³⁹ Steinberg B.A., Cannon C.P., Hernandez A.F., Pan W., Peterson E.D., Fonarow G.C. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the ‘obesity paradox’ in the Get With The Guidelines database. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1331–1335.
- ⁴⁰ Fox K.A., Dabbous O.H., Goldberg R.J. i wsp. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.

- ⁴¹ Rosengren A., Wallentin L., Simoons M. i wsp. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the Euroheart acute coronary syndrome survey. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 789–795.
- ⁴² Bauer T., Koeth O., Junger C. i wsp. Effect of an invasive strategy on in-hospital outcome in elderly patients with non--ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2873–2878.
- ⁴³ Alexander K.P., Newby L.K., Cannon C.P. i wsp. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115: 2549–2569.
- ⁴⁴ Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
- ⁴⁵ Wallentin L., Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000; 356: 9–16.
- ⁴⁶ Lagerqvist B., Husted S., Kontny F., Stahle E., Swahn E., Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368:998–1004.
- ⁴⁷ Brieger D, Eagle KA, Goodman SG et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. *Chest*, 2009; 136 (5 suppl.): e30.
- ⁴⁸ Bartnik M., Malmberg K., Norhammar A., Tenerz A., Ohrvik J., Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2004; 25: 1990–1997.
- ⁴⁹ Dotevall A., Hasdai D., Wallentin L., Battler A., Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet. Med.* 2005; 22: 1542–1550.
- ⁵⁰ Donahoe S.M., Stewart G.C., McCabe C.H. i wsp. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007; 298: 765–775.
- ⁵¹ Hasin T., Hochadel M., Gitt A.K., Behar S., Bueno H., Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 772–778.

- ⁵² De Caterina R., Madonna R., Sourij H., Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 1557–1564.
- ⁵³ Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K et al. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol*, 2011; 107: 501–508.
- ⁵⁴ Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1999; 341: 1413–1419.
- ⁵⁵ Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. i wsp. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 2375–2414.
- ⁵⁶ James S., Angiolillo D.J., Cornel J.H. i wsp. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.* 2010; 31: 3006–3016.
- ⁵⁷ Hasdai D., Behar S., Wallentin L. i wsp. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur. Heart J.* 2002; 23: 1190–1201.
- ⁵⁸ Goldenberg I., Subirana I., Boyko V. i wsp. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170: 888–895.
- ⁵⁹ Szummer K, Lundman P, Jacobson SH et al. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J Intern Med*, 2010; 268: 40–49.
- ⁶⁰ Szummer K, Lundman P, Jacobson S.H. i wsp. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. *J. Intern. Med.* 2010; 268: 40–49.
- ⁶¹ Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. i wsp., for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108–3116.
- ⁶² Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G. i wsp. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin

alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 2285–2293.

⁶³ Fox K.A., Bassand J.P., Mehta S.R. i wsp. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 304–310.

⁶⁴ James S., Budaj A., Aylward P. i wsp. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010; 122: 1056–1067.

⁶⁵ Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömostrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct;33(20):2569-619.

⁶⁶ Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011 Dec;32(23):2999-3054.

⁶⁷ 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Anderson JL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/Non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2012 Aug 14;126(7):875-910.

⁶⁸ American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX, Anderson JL, Jacobs AK, Halperin JL, Albert NM, Brindis RG, Creager MA, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Kushner FG, Ohman EM, Stevenson WG, Yancy CW. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of

ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jan 29;61(4):e78-140. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.019. Epub 2012 Dec 17.

⁶⁹ Chew DP. 2011 Addendum to the National Heart Foundation of Australia/Cardiac Society of Australia and New Zealand Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) 2006. *Heart, Lung and Circulation*, 2011; xxx:1-16.

⁷⁰ Bell AD, Roussin A, Cartier R, Chan WS. The Use of Antiplatelet Therapy in the Outpatient Setting: Canadian Cardiovascular Society Guidelines, Canadian Cardiovascular 2011. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S1-59.

⁷¹ Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM. Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 1: Non-ST-Segment Elevation ACS. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S387-401.

⁷² Fitchett DH, Theroux P, Brophy JM. Assessment and Management of Acute Coronary Syndromes (ACS): A Canadian Perspective on Current Guideline-Recommended Treatment – Part 2: ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Canadian Journal of Cardiology* 27; 2011,S402-412.

⁷³ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Antiplatelet Agents for Acute Coronary Syndrome: A Review of the Guidelines and Recommendations, http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/june-2011/RC0280_Guidelines_for_ACS_Final.pdf [dostęp: 12.09.2013]

⁷⁴ Institute for Clinical System Improvement, Diagnosis and Treatment of Chest Pain and Acute Coronary Syndrome (ACS), www.icsi.org, 2012.

⁷⁵ NICE clinical guideline 167. Myocardial infarction with ST-segment elevation: The acute management of myocardial infarction with ST-segment-elevation. Lipiec 2013.

⁷⁶ NICE clinical guideline 94. Unstable angina and NSTEMI: The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. Marzec 2010.

⁷⁷ Galper BZ, Stant J, Reilly M, Walter S, Collins M, Sayan O, Neuberger G, Miller L, Moses JW, Stone GW, Giglio J, Rabbani LE. Updating the chest pain algorithm: incorporating new evidence on emerging antiplatelet agents. *Crit Pathw Cardiol*. 2011 Mar;10(1):9-16.

⁷⁸ Mariusz Kowalczyk, Maciej Banach, Dimitri P. Mikhailidis, Simon Hannam, Jacek Rysz. Ticagrelor – a new platelet aggregation inhibitor in patients with acute coronary syndromes. An improvement of other inhibitors? *Med Sci Monit*, 2009; 15(12): MS24-30.

⁷⁹ King SB, Smith SC Jr, Hirshfeld JW Jr, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines:

2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation* 2008;117:261-95.

⁸⁰ Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Variability in individual responsiveness to clopidogrel: clinical implications, management, and future perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1505-16.

⁸¹ Mega JL, Close SL, Wiviott SD i wsp. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-362.

⁸² Postuła M. Co nowego w farmakoterapii kardiologicznej? *Kardiologia na co Dzień* 2009; 4 (3-4): 84-89.

⁸³ Pharmacokinetic, pharmacodynamic and clinical profile of novel antiplatelet drugs targeting vascular diseases. Siller-Matula JM, Krumphuber J, Jilma B. *Br J Pharmacol*. 2009 Dec 24.

⁸⁴ Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA). Clopidogrel: An Alternative to Acetylsalicylic Acid and Ticlopidine in Antiplatelet Therapy? Issue 6 Jan 1999.

⁸⁵ Charakterystyka Produktu Leczniczego Aclotin 250 mg; www.leki.urpl.gov.pl

⁸⁶ NICE technology appraisal guidance 182. Prasugrel for the treatment of acute coronary syndromes with percutaneous coronary intervention. *Październik* 2009.

⁸⁷ FDA Advisory Committee Briefing Document, 2010

⁸⁸ Stenestrand U., Johansson S., Janzon M., Wallentin L.. The platelet inhibition and patient outcomes trial is representative of patients with acute coronary syndromes in a National Heart Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55;A112.E1046

⁸⁹ Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, Antman EM; TRITON-TIMI 38 investigators. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):723-31.

⁹⁰ Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, Emanuelsson H, Finkelstein A, Husted S, Katus H, Kilhamn J, Olofsson S, Storey RF, Weaver WD, Wallentin L; PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010 Nov 23;122(21):2131-41.

⁹¹ Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman

EM; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2001-15.

⁹² Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.

⁹³ Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltai M, Khurmi NS, Kontny F, Lewis BS, Steg PG, Storey RF, Wojdyla D, Wallentin L; PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010 Jan 23;375(9711):283-93.

⁹⁴ Serebruany VL. The TRITON versus PLATO trials: differences beyond platelet inhibition. *Thromb Haemost*. 2010 Feb;103(2):259-61.

⁹⁵ FDA Advisory Committee Briefing Document, 2009

⁹⁶ <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/cardiovascularandrenaldrugsadvisorycommittee/ucm220197.pdf>

⁹⁷ Roe MT, Armstrong PW, Fox KA, White HD, Prabhakaran D, Goodman SG, Cornel JH, Bhatt DL, Clemmensen P, Martinez F, Ardissino D, Nicolau JC, Boden WE, Gurbel PA, Ruzyllo W, Dalby AJ, McGuire DK, Leiva-Pons JL, Parkhomenko A, Gottlieb S, Topacio GO, Hamm C, Pavlides G, Goudev AR, Oto A, Tseng CD, Merkely B, Gasparovic V, Corbalan R, Cinteza M, McLendon RC, Winters KJ, Brown EB, Lokhnygina Y, Aylward PE, Huber K, Hochman JS, Ohman EM; TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N Engl J Med*. 2012 Oct 4;367(14):1297-309.

⁹⁸ Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, Goldstein P, Hamm C, Tanguay JF, ten Berg JM, Miller DL, Costigan TM, Goedicke J, Silvain J, Angioli P, Legutko J, Niethammer M, Motovska Z, Jakubowski JA, Cayla G, Visconti LO, Vicaut E, Widimsky P; ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013 Sep 12;369(11):999-1010.

⁹⁹ Gilard M, Arnaud B, Le Gal G, et al. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 2508-9.

¹⁰⁰ Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 256-60.

¹⁰¹ Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2009; 101: 714-9.

- ¹⁰² Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009; 180: 713-8.
- ¹⁰³ Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009; 301: 937-44.
- ¹⁰⁴ Stanek EJ, Aubert RE, Flockhart DA, et al. A national study of the effect of individual proton pump inhibitors on cardiovascular outcomes in patients treated with clopidogrel following coronary stenting: the Clopidogrel Medco Outcomes Study. Paper presented at: SCAI 32nd
- ¹⁰⁵ Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908–2913.
- ¹⁰⁶ Gurbel PA, Cummings CC, Bell CR, et al. Onset and extent of platelet inhibition by clopidogrel loading in patients undergoing elective coronary stenting: the Plavix Reduction Of New Thrombus Occurrence (PRONTO) trial. *Am Heart J* 2003; 145: 239-47.
- ¹⁰⁷ Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202–1208.
- ¹⁰⁸ Montori V.M. et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005;330:594–6.
- ¹⁰⁹ Poloński L, Osadnik T, Gąsior M. Czy w erze terapii inwazyjnej zawał serca bez uniesienia odcinka ST powinno się leczyć inaczej niż zawał serca z uniesieniem odcinka ST? *Folia Cardiologica Excerpta* 2008, tom 3, nr 3, 129–138.
- ¹¹⁰ Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, et al. Intervention in acute coronary syndromes: Do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2007;93:177-82.
- ¹¹¹ Dyke CM, Bhatia D, Lorenz TJ, et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: Results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:866-71.
- ¹¹² Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301:937-44.
- ¹¹³ Dane Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

¹¹⁴ Stanowisko Grupy Roboczej powołanej przy Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat zjawiska tzw. "oporności" na doustne leki przeciwplatekcyjne. *Kardiologia Polska*. 2008; 66: 480-485.

¹¹⁵ Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Antonino MJ, Wei C, Teng R, Rasmussen L, Storey RF, Nielsen T, Eikelboom JW, Sabe-Affaki G, Husted S, Kereiakes DJ, Henderson D, Patel DV, Tantry US. Response to Ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study. *Circulation*. 2010 Mar 16;121(10):1188-99.

¹¹⁶ NICE Technology Appraisal 94. Statins for the prevention of cardiovascular events. Listopad 2008.

¹¹⁷ Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.

¹¹⁸ Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2058-68.

¹¹⁹ Greenhalgh J, Bagust A, Boland A, Blundell M, Lai M, Dundar Y, Massey G, Proudlove C, Fisher M. Ticagrelor for the treatment of acute coronary syndromes: A Single Technology Appraisal. LRiG, The University of Liverpool, 2011.

¹²⁰ NICE Technology Appraisal 94. Statins for the prevention of cardiovascular events. Listopad 2008.

¹²¹ Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.

¹²² Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2004 Nov 11;351(20):2058-68.