

Brilique (tikagrelor)

**jedyny inhibitor P2Y₁₂
o statystycznie znamienne udowodnionej redukcji ryzyka
zgonów sercowo-naczyniowych u pacjentów z OZW^{1,2,3}**

Wykład powstał przy wsparciu



1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057.
2. Yusuf S i wsp. N Engl J Med 2001; 345: 494-502.
3. Wiviott SD i wsp. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.



FARMAKOKINETYKA
FARMAKODYNAMIKA

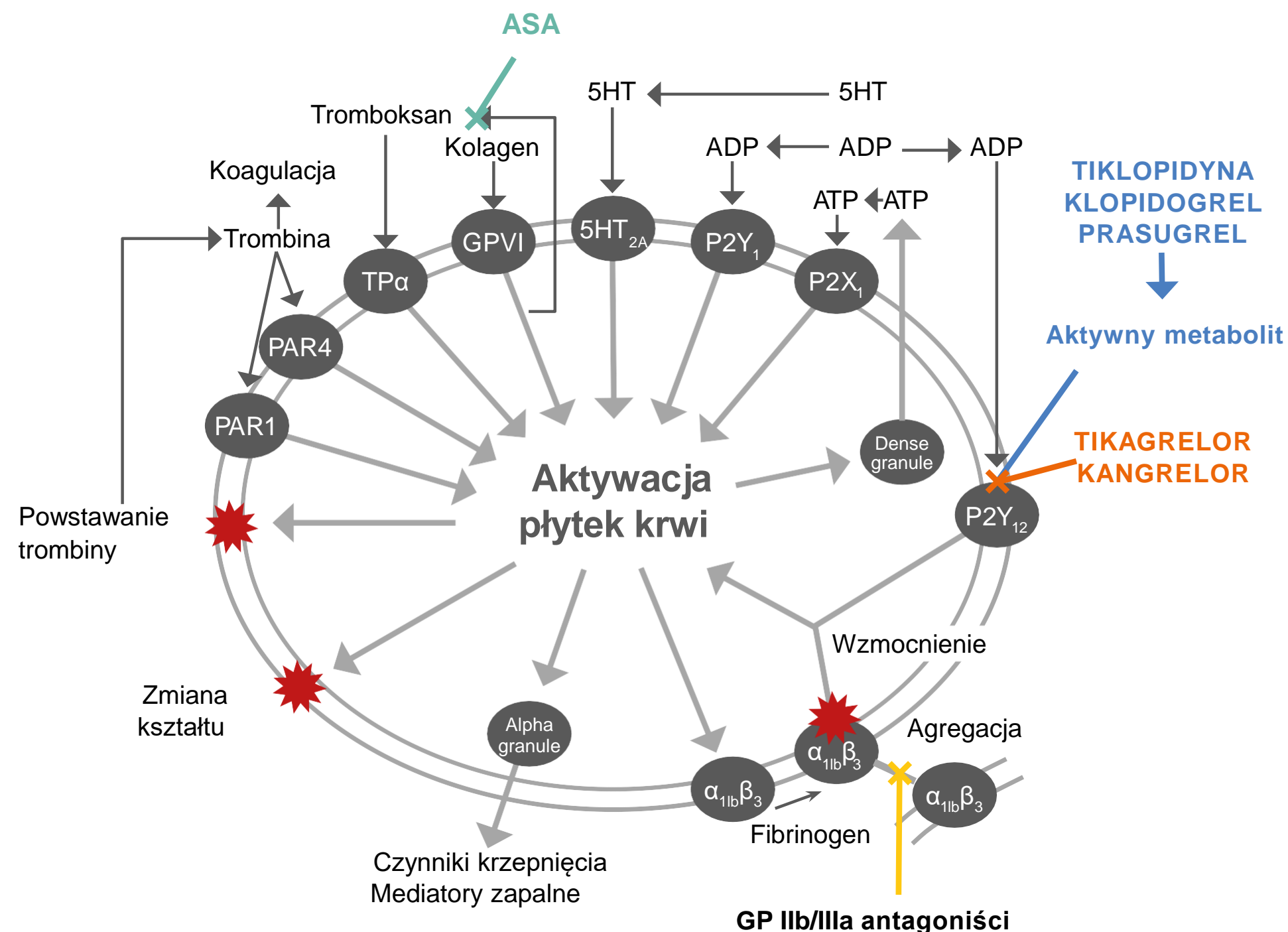
Płytkowy receptor P2Y₁₂ dwufosforanu adenozy (ADP) jako cel terapeutyczny

Receptor P2Y₁₂ odgrywa główną rolę w¹:

- wzmocnieniu aktywacji płytek
- agregacji płytek
- aktywności wydzielniczej płytek
- aktywności prozakrzepowej
- interakcjach między płytką a leukocytami

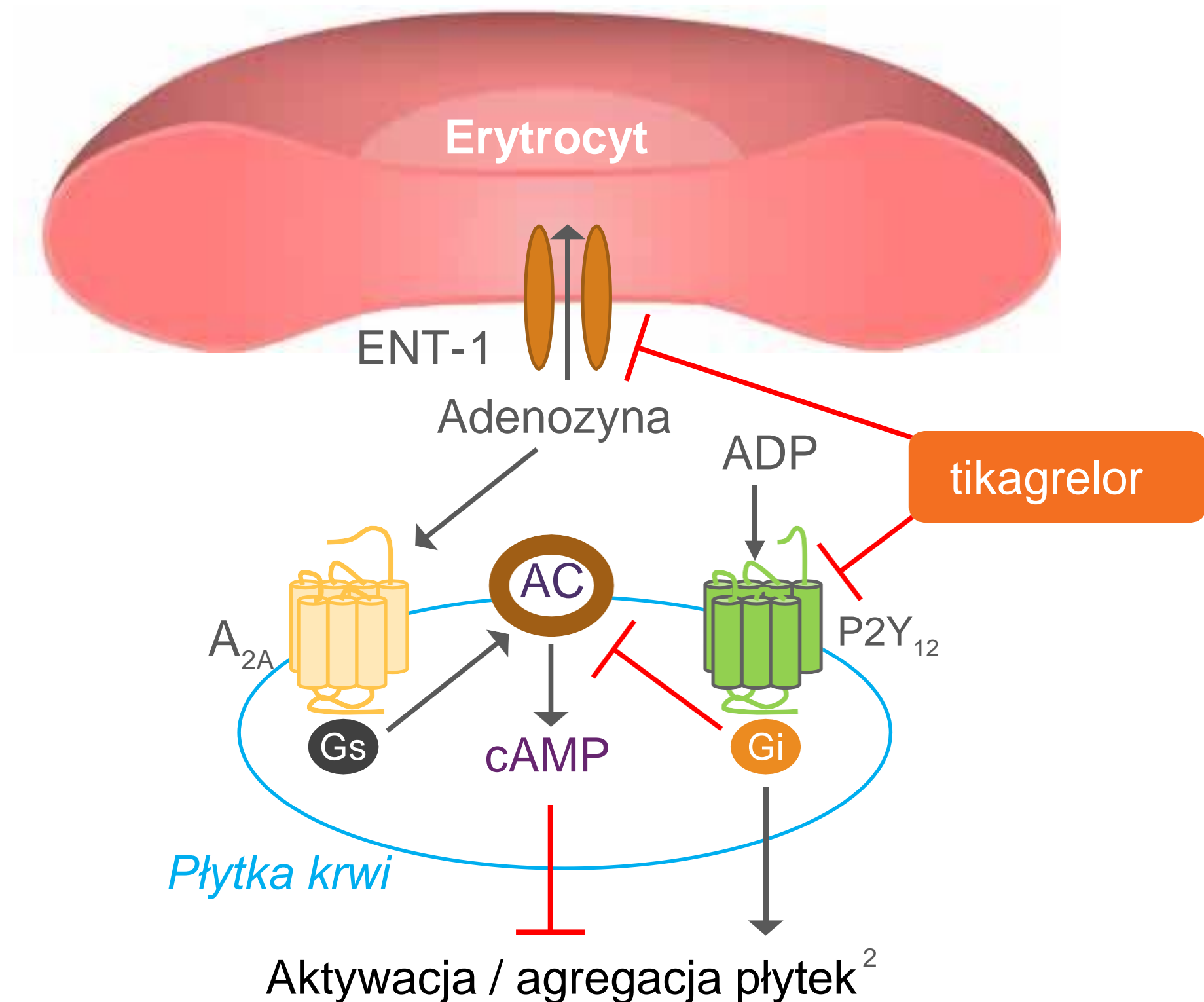
Antagoniści receptora P2Y₁₂ selektywnie celują w te procesy, które odgrywają kluczową rolę w zakrzepicy i są związane z procesem zapalnym²

Mechanizmy aktywacji płytek i terapie przeciwpłytkowe



Podwójna ścieżka działania uaktywnia działanie przeciwplatek i zwiększa efekt adenozynowy

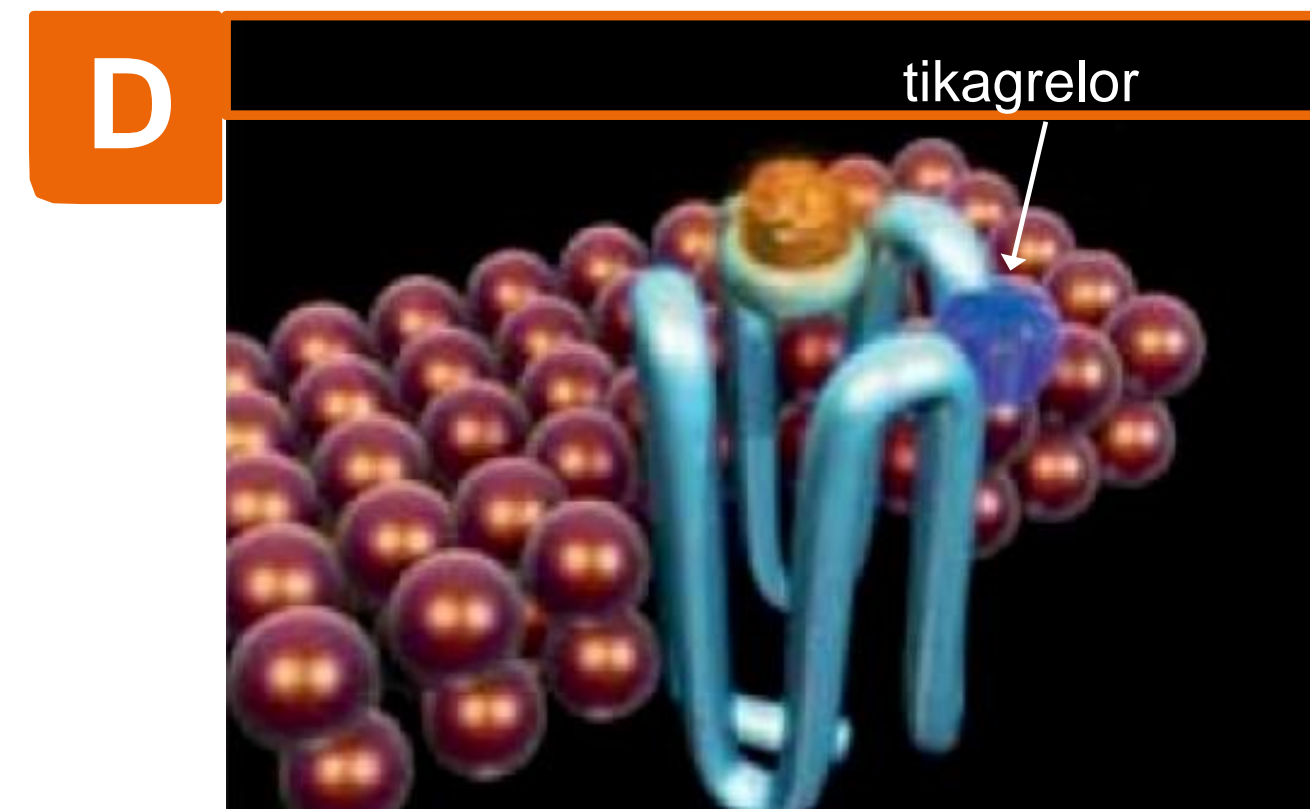
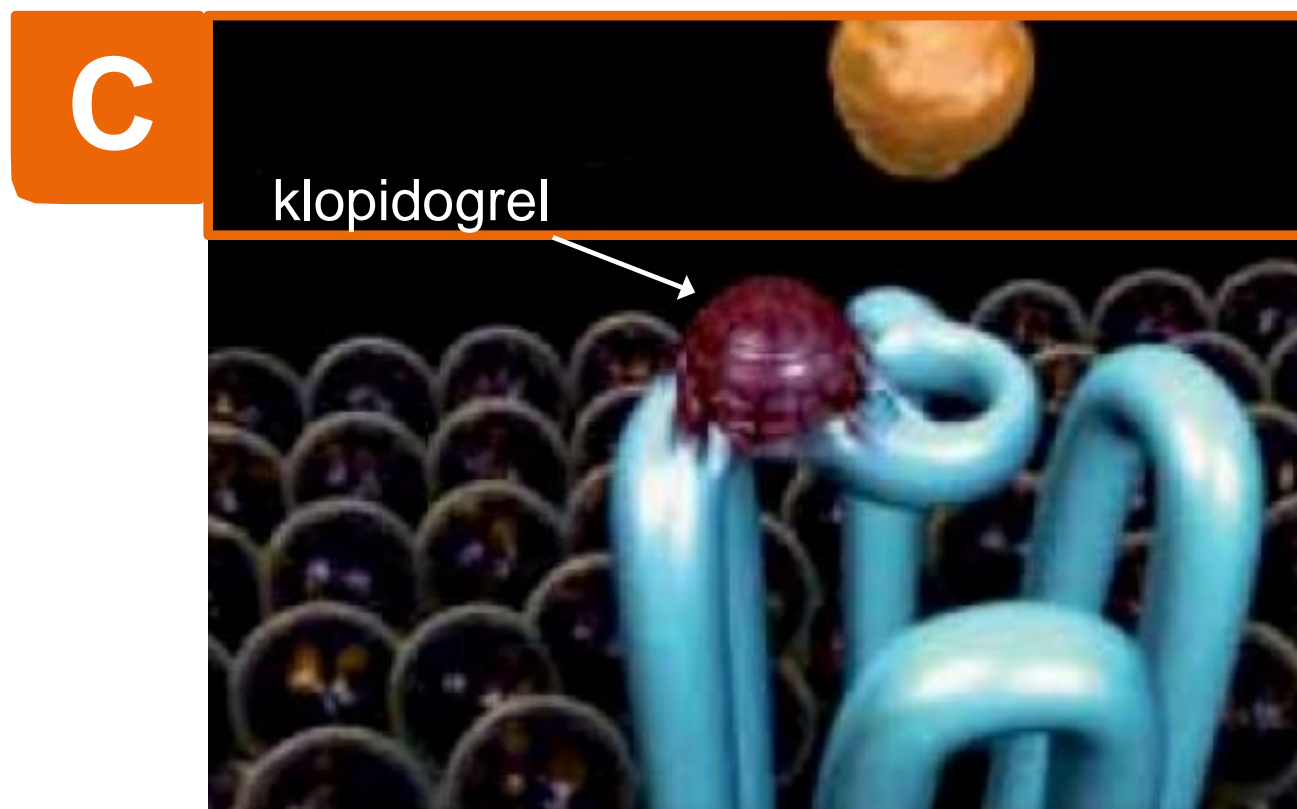
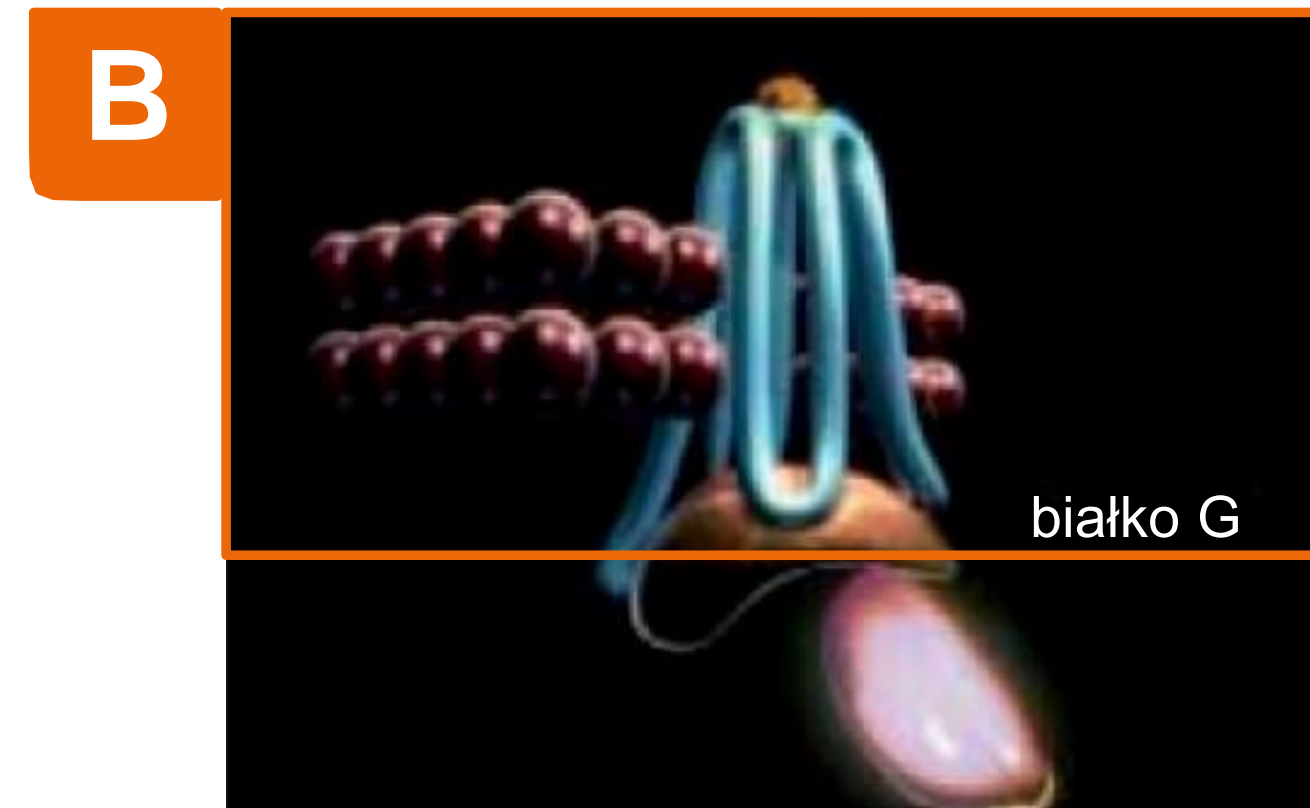
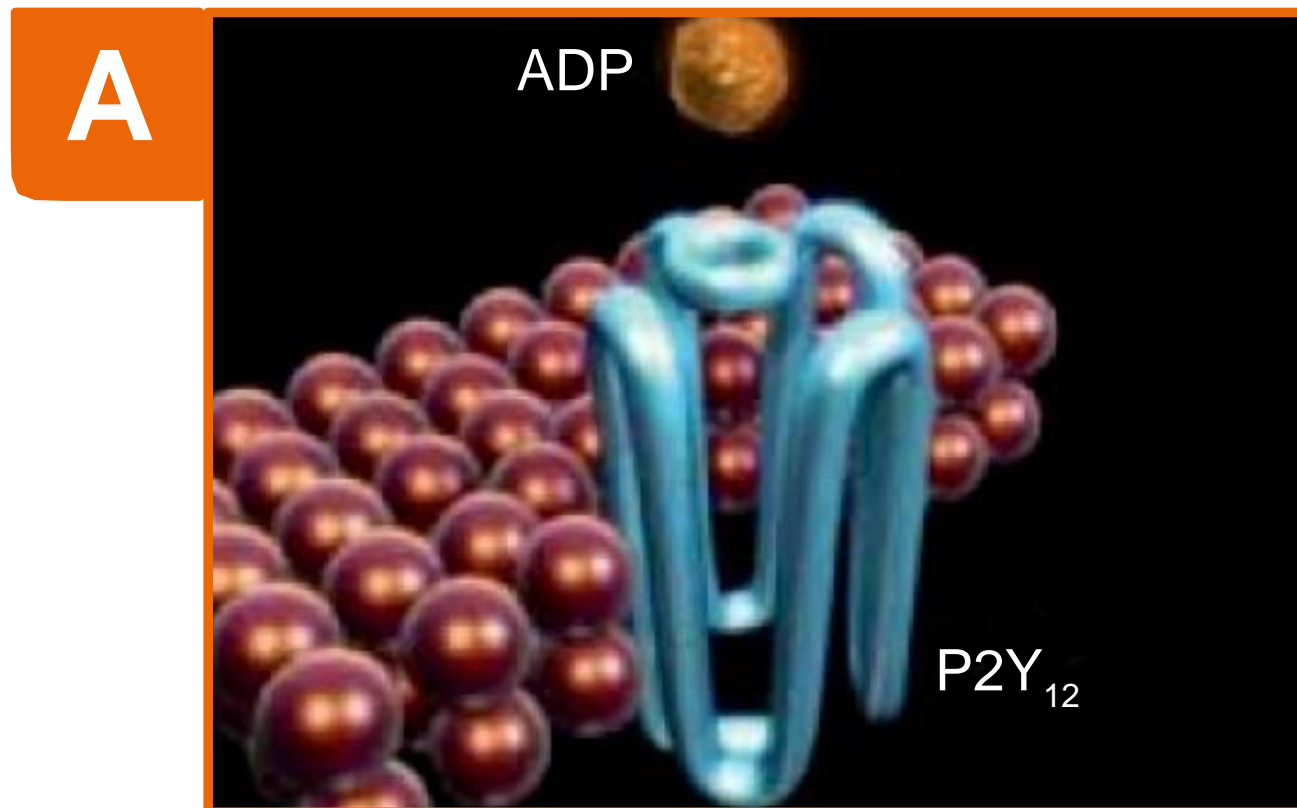
- Zahamowanie receptora $P2Y_{12}$ ¹
 - Efekt przeciwplatekowy
- Zahamowanie transportera ENT-1^{3,4,5}
 - Zwiększenie pozakomórkowej adenozyny powoduje*³:
 - dodatkowe zahamowanie aktywacji/agregacji płytek
 - kardioprotekcję
 - wazodylatację
 - zmniejszenie stanu zapalnego
 - duszność



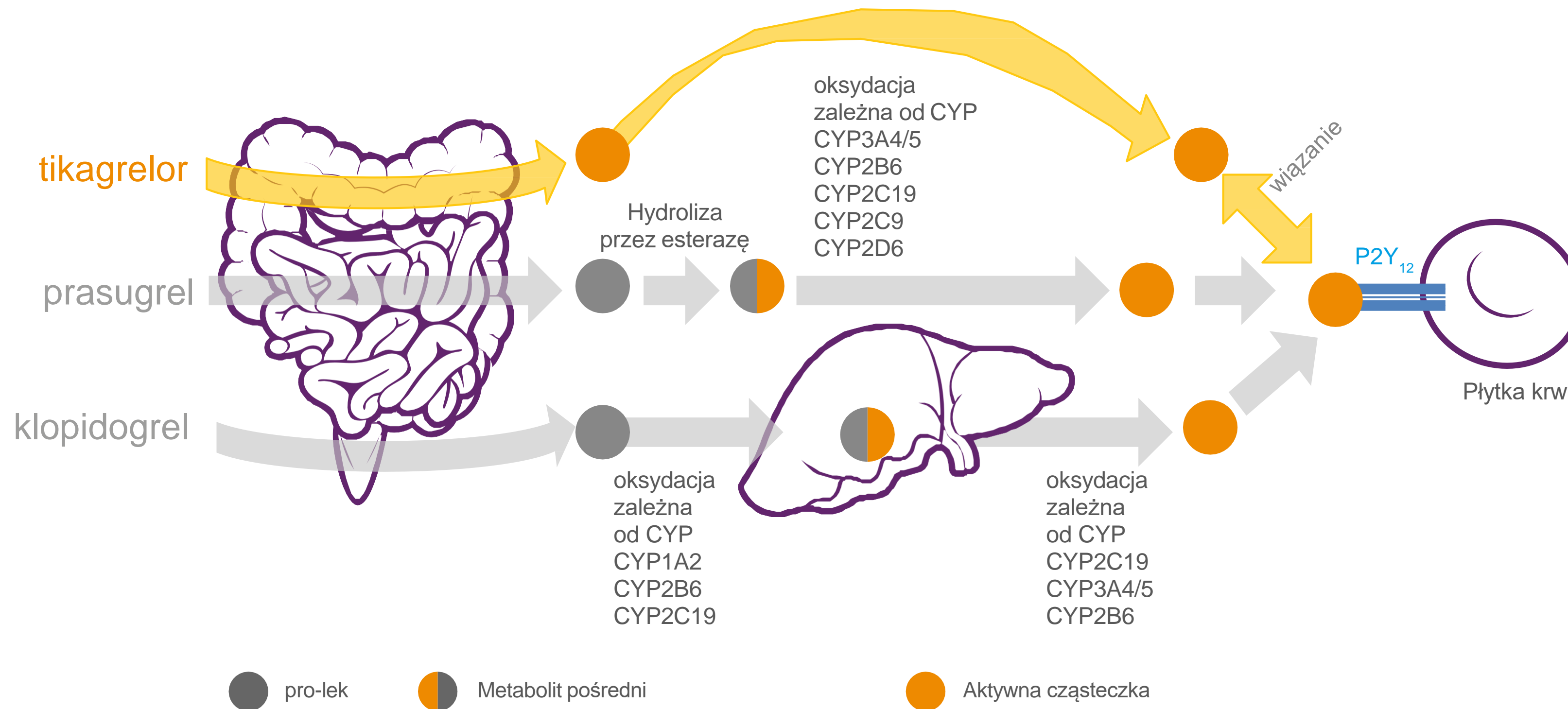
1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Brilique wrzesień 2019.

2. Nylander JTH 2013 3. Kubisa MJ i wsp. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018; 14: 129-140.

Tikagrelor: mechanizm działania

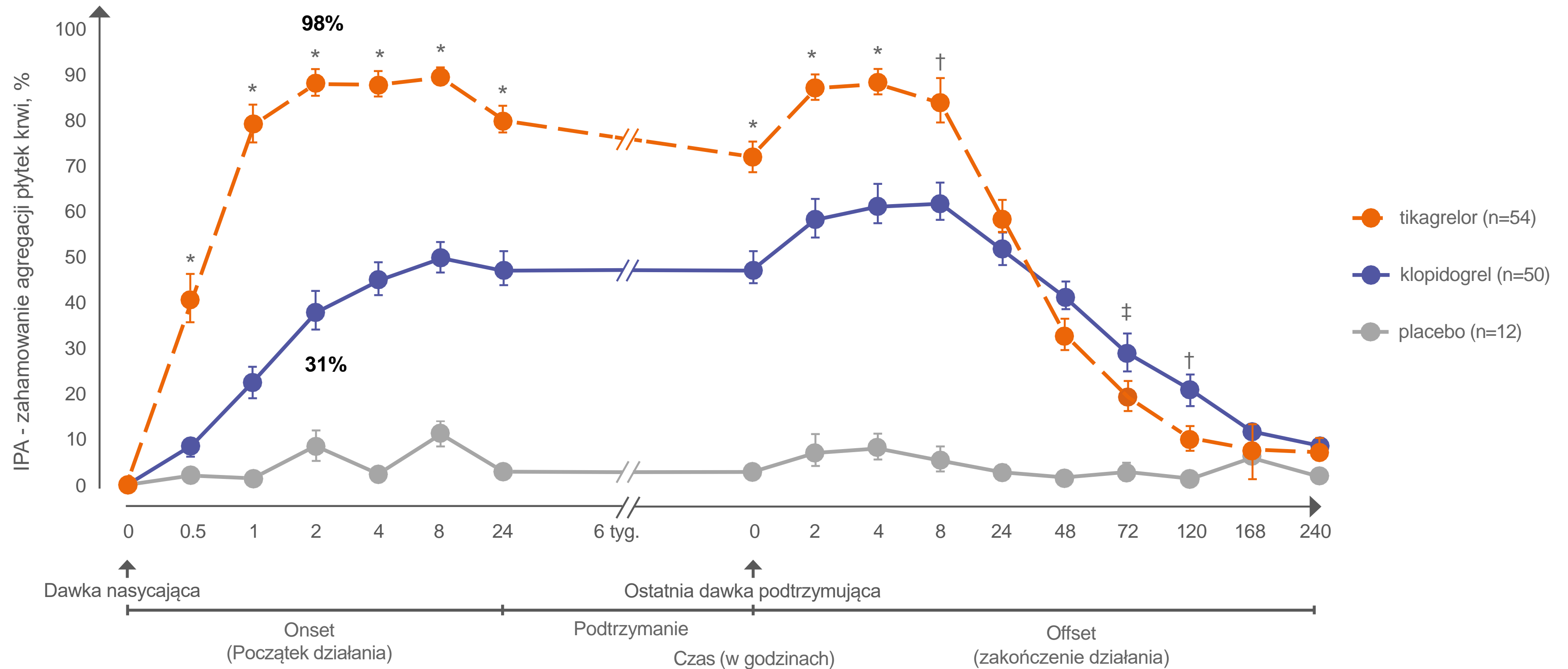


Tikagrelor działa bezpośrednio, podczas gdy wszystkie tienopirydyny są prolekami



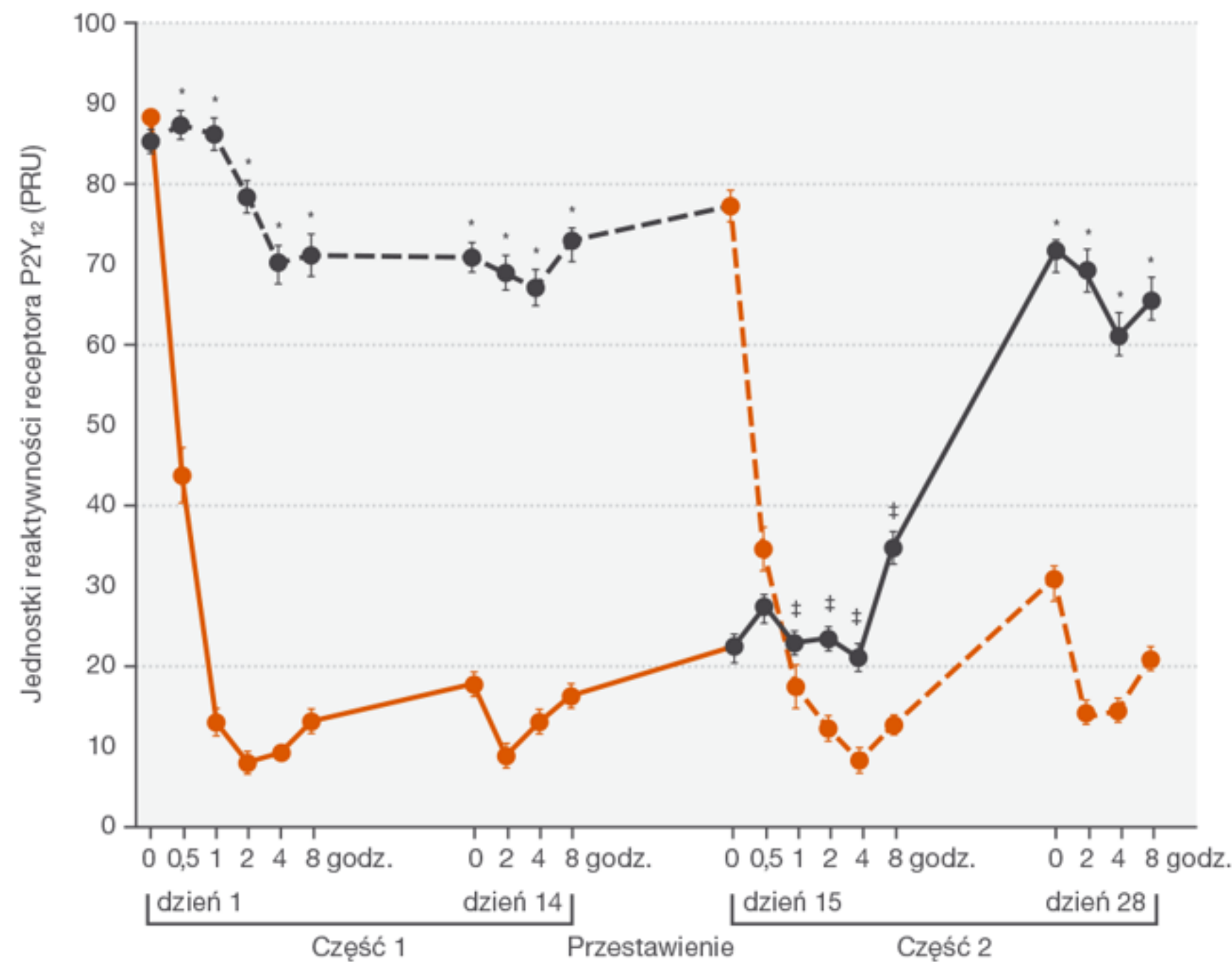
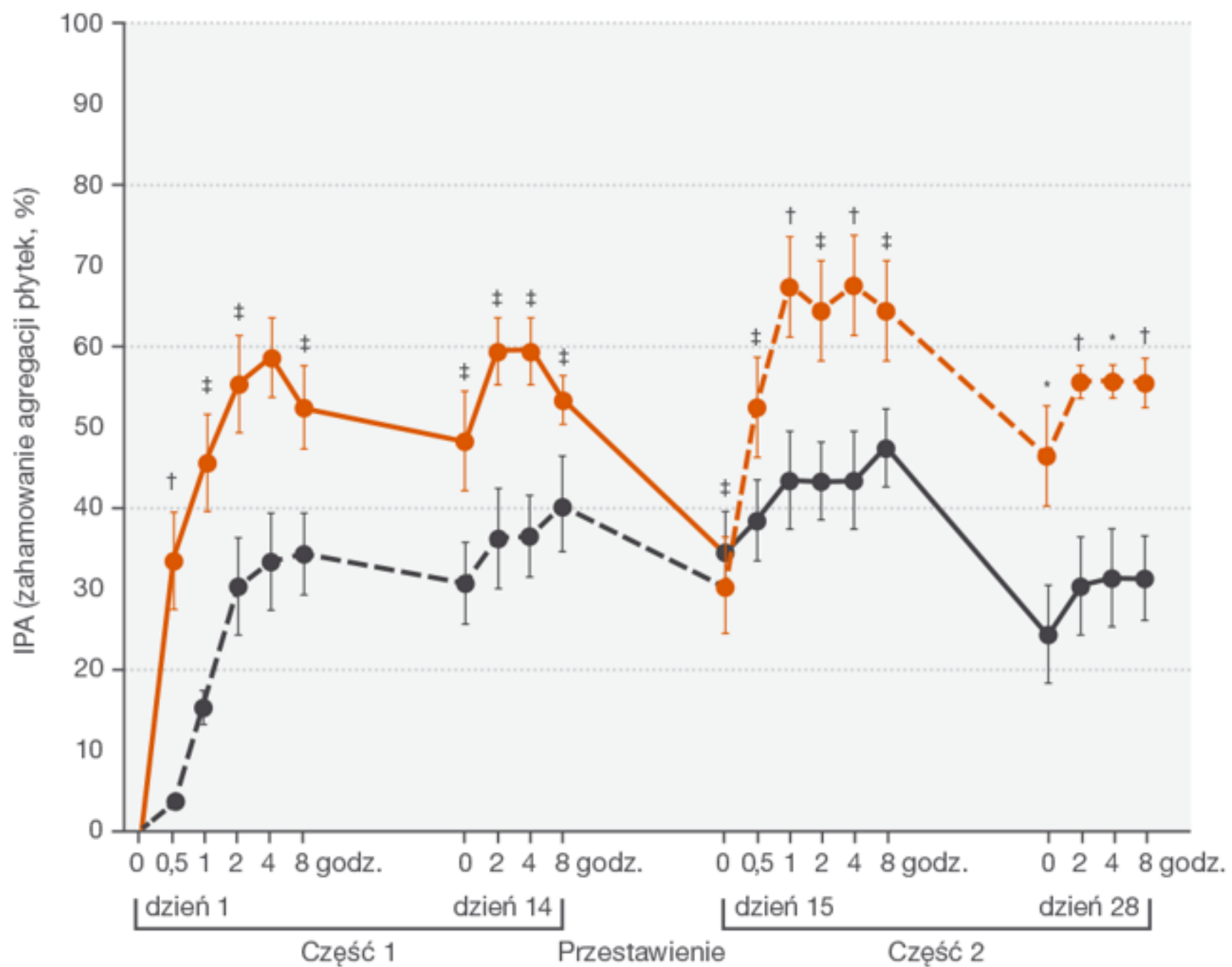
ONSET/OFFSET:

Brilique® szybciej i mocniej blokuje agregację płytek krwi niż kłopidogrel



W porównaniu z pacjentami otrzymującymi **kłopidogrel**, w czasie 2 godzin od podania dawki nasycającej u większego odsetka pacjentów przyjmujących **tikagrelor** obserwowano zahamowanie agregacji płytek >50% (**98% vs 31%**)

Zmiana terapii z klopidoogrelu na BRILIQUE® skutkuje zwiększeniem hamowania agregacji płytek również u pacjentów nie odpowiadających na klopidoogrel



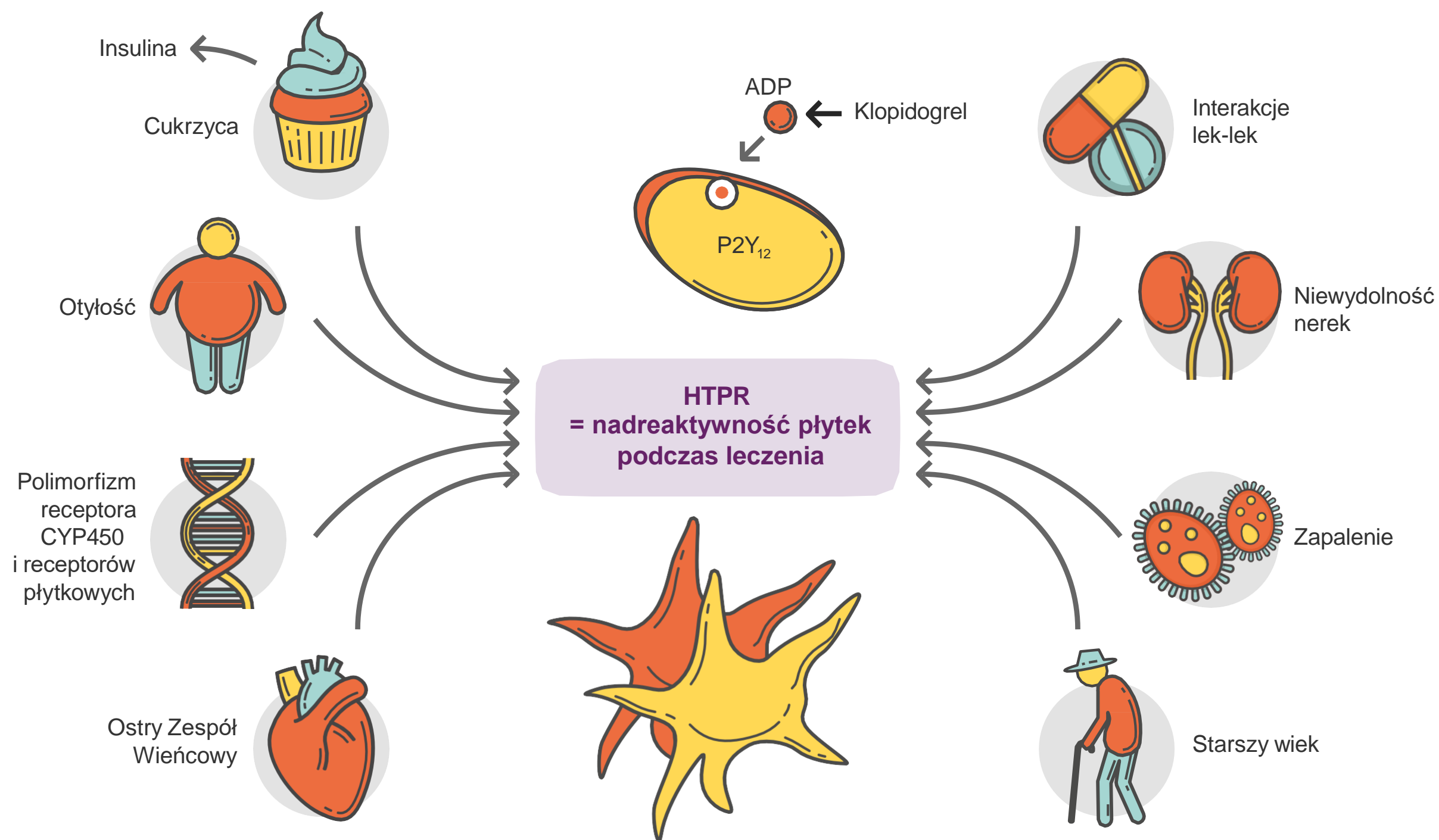
* p < 0,0001, † p < 0,001, ‡ p < 0,05

W badaniu RESPOND zmiana z klopidoogrelu na tikagrelor po 14 dniach leczenia skutkowała zwiększeniem hamowania z 40 do ok. 70%

Ocena funkcji płytek u pacjentów leczonych klopidoogrelem pokazuje, że u średnio od 25 do 50% pacjentów występuje zjawisko nadreaktywności płytek¹

Czynniki związane ze zróżnicowaną odpowiedzią na klopidoogrel są związane z kliniką i genetyką pacjenta, a także interakcjami lekowymi.

Kliniczne czynniki to cukrzyca, OZW, wysoki indeks masy ciała (BMI), niewydolność nerek, wiek, niewydolność mięśnia sercowego, zapalenia czy palenie papierosów².



Ponad 40 badań klinicznych z > 20 000 pacjentów udowodniło związek pomiędzy obniżoną odpowiedzią na klopidoogrel i zdarzeniami niedokrwiennymi¹.

Najsilniejsze powiązanie jest pomiędzy słabą odpowiedzią na klopidoogrel a krótkoterminowymi zdarzeniami zakrzepowymi, głównie ostrą i podostrą zakrzepicą w stencie¹.

Brilique® to doustny inhibitor receptora P2Y₁₂ o odwracalnym, niekompetytywnym mechanizmie działania¹

Farmakokinetyka i farmakodynamika doustnych inhibitorów receptora P2Y₁₂*

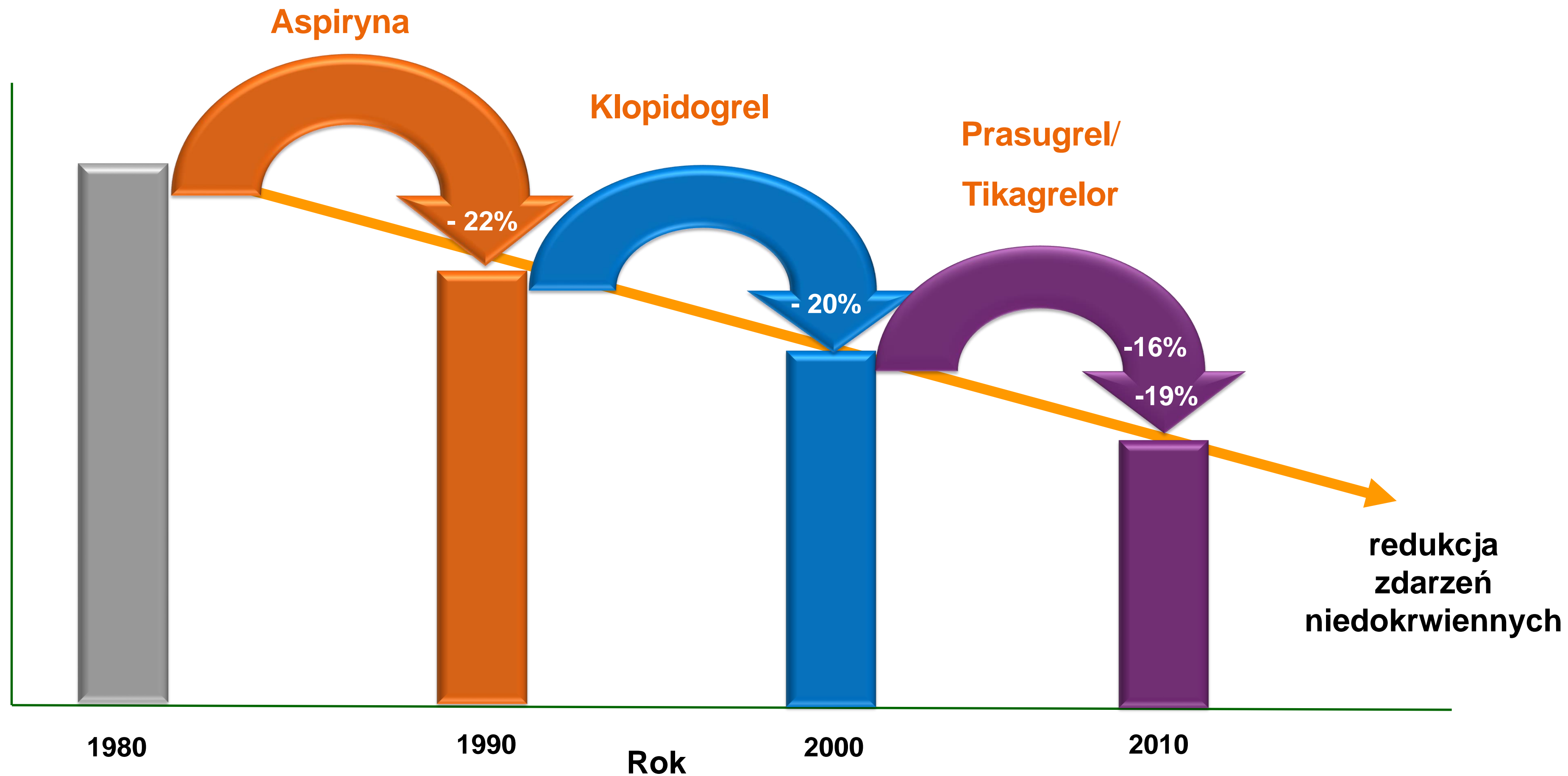
	klopidogrel	prasugrel	tikagrelor
Nazwa chemiczna	tienopirydyna	tienopirydyna	cyklotriazolopirymidyna
Dawkowanie (dawka nasycająca i dawka podtrzymująca), mg	300; 75	60; 10	180; 90
Aktywacja metaboliczna wymagana	tak	tak	nie
CYP odpowiedzialny za metabolizm	CYP2C19	CYP3A4/5, CYP2B6	CYP3A4
Metabolizm zależny od fenotypu CYP	tak	nie	nie
IPA, %	50-70	90	90
Czas do osiągnięcia IPA, godziny	2-4 (zależne od fenotypu)	1	0,5
Czas do osiągnięcia C _{max} (stężenia maksymalnego)	0,5-1	0,5	1,3-2
Odwracalnie wiążący receptor ADP	nie	nie	tak
Pleiotropizm związany z adenozyną	nie	nie	tak

* zaadaptowano

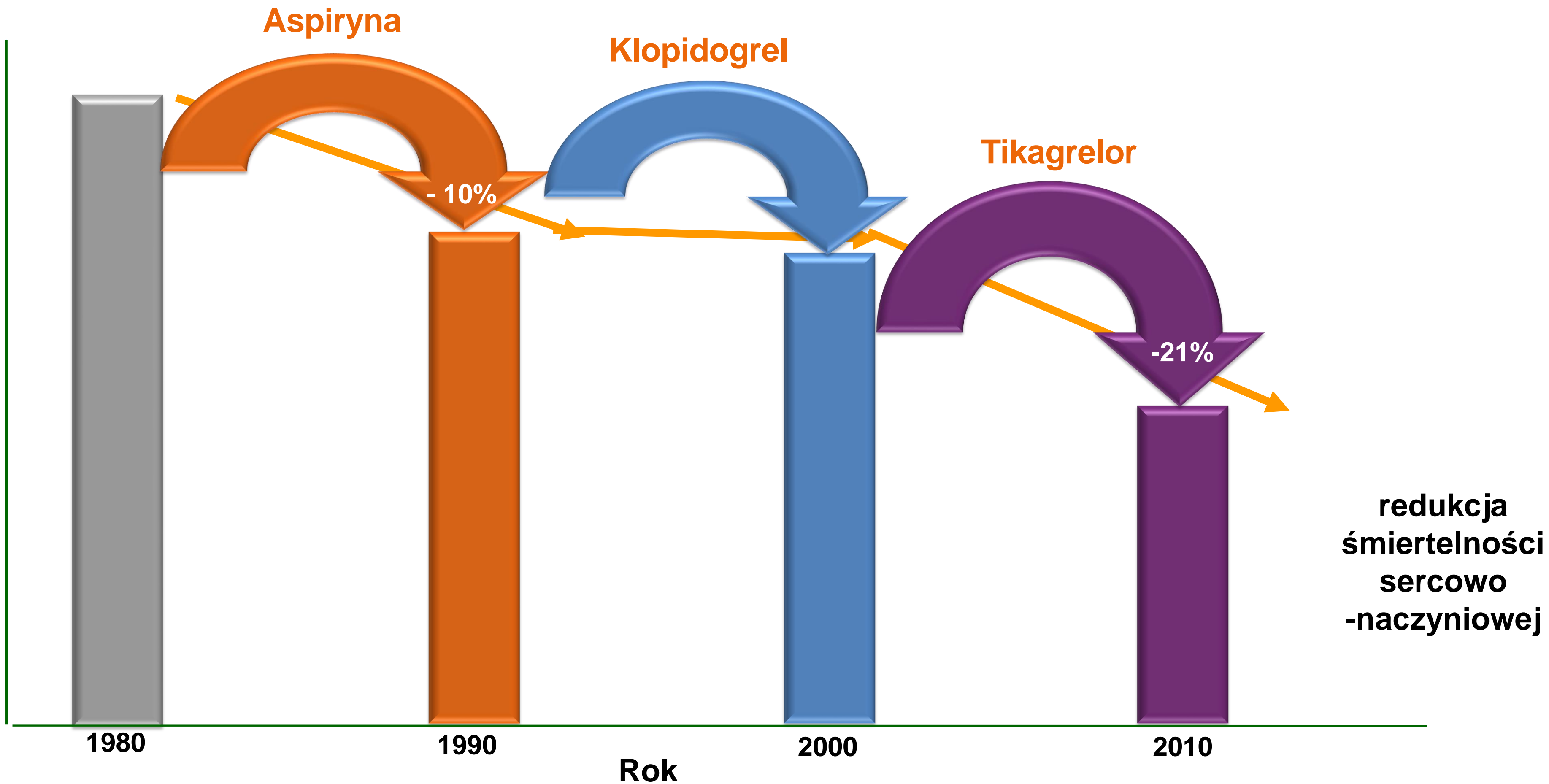
ADP – dwufosforan adenozyiny; C_{max} – stężenie maksymalne; CYP – cytochrom P450; IPA – hamowanie agregacji płytek.

1. Kubisa MJ i wsp. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018; 14: 129-140.

Leki przeciwplatekcyjne w OZW



Leki przeciwplatek w OZW

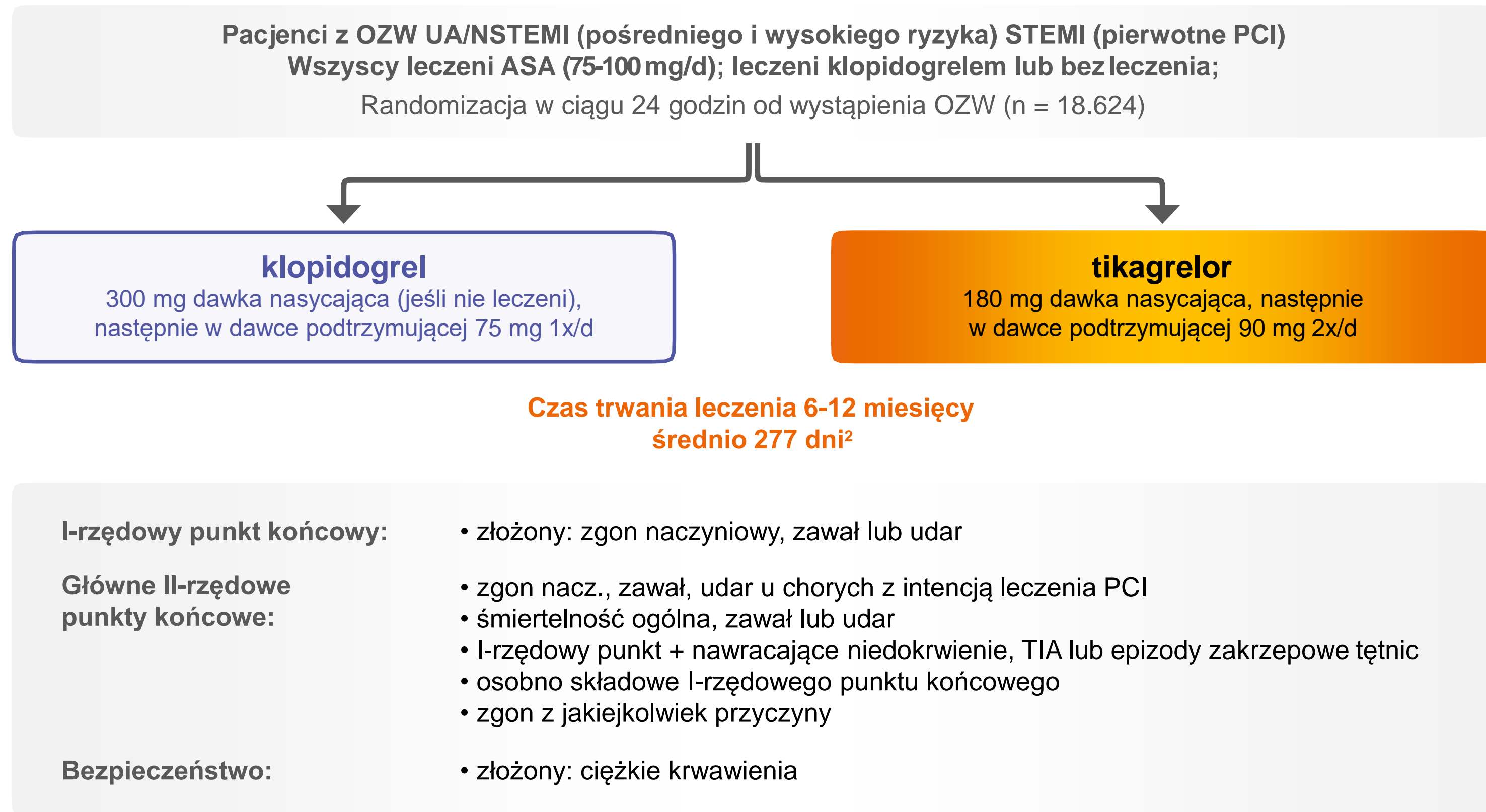




Skuteczność i bezpieczeństwo PLATO

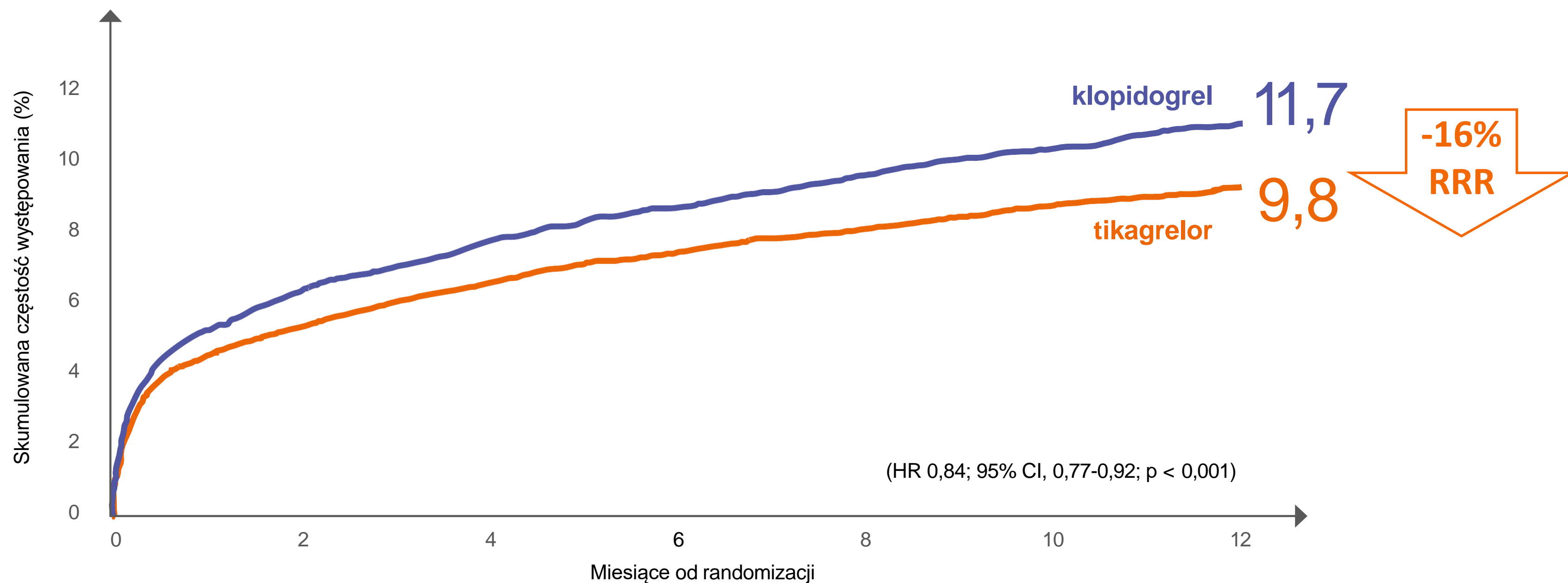
Populacja OZW

PLATO – schemat badania



PLATO: pierwszorzędowy punkt końcowy:

Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia (łącznie zgonu serc.-nacz., zawał i udar)



tikagrelor	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
klopidogrel	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4047

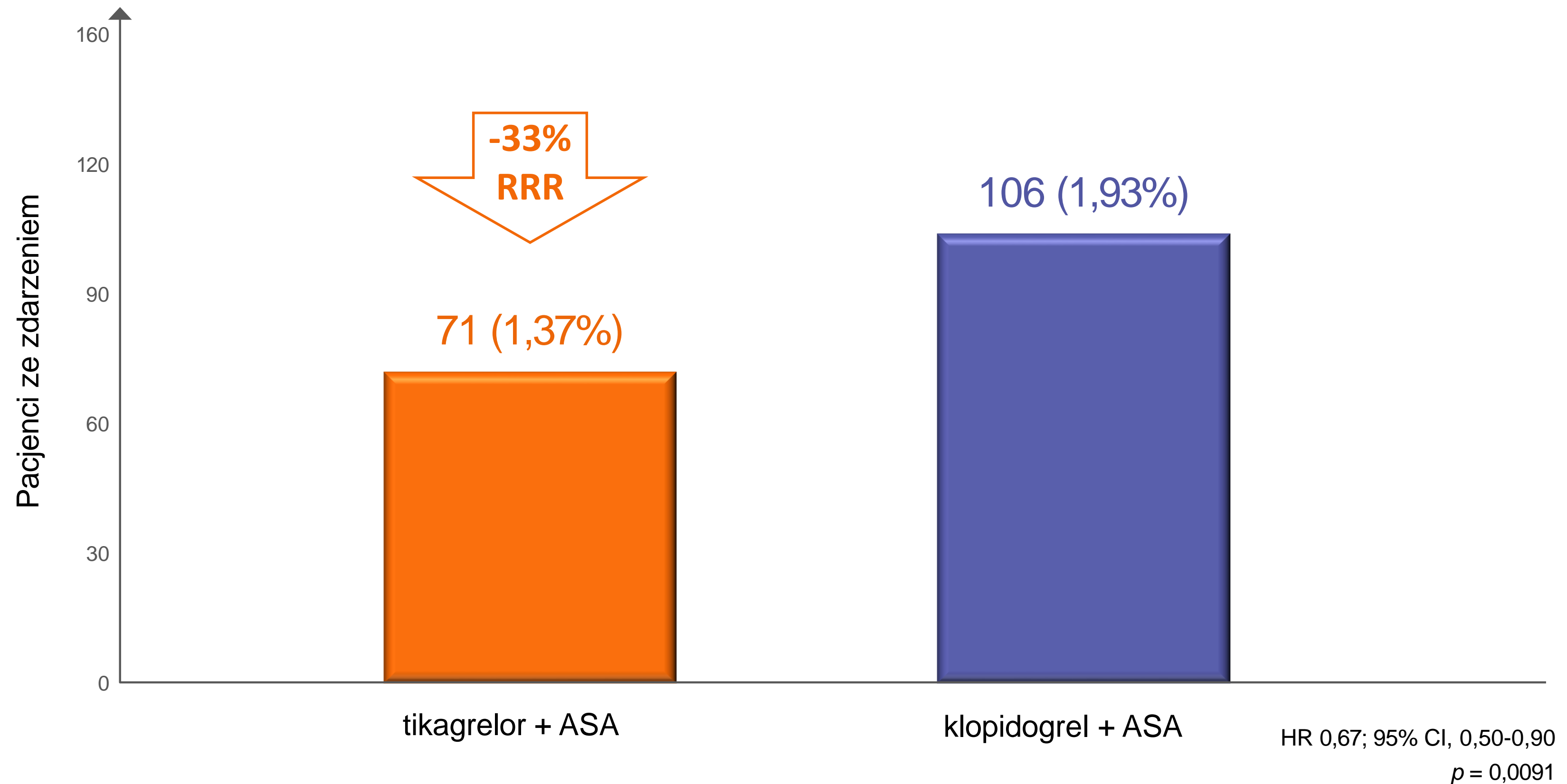
PLATO: ocena hierarchiczna głównych punktów końcowych dotyczących skuteczności

Wszyscy pacjenci*	tikagrelor (n=9.333)	klopidogrel (n=9.291)	HR dla tikagreloru (95% CI)	Wartość p†
Pierwszorzędowy punkt końcowy, n (%/rok)				
Zgon serc.-nacz. + zawał + udar	864 (9,8)	1.014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe, n (%/rok)				
Zgon + zawał + udar	901 (10,2)	1.065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Zgon serc.-nacz. + zawał + udar + ciężka nawr. ischemia + nawr. ischemia + TIA + zakrzep tętnic	1290 (14,6)	1.456 (16,7)	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
Zawał serca	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Zgon serc.-nacz.	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	0,001
Udar	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	<0,001

* Wartości % oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny był testowany przeprowadzeniu analizy wpływu na częstość udarów, który okazał się nieznamiennej statystycznie, tak więc wynik dla wpływu na śmiertelność całkowitą powinien być uznany za znamiennej nominalnie.

† Analiza regresji Cox-a.

PLATO: tikagrelor zmniejszył ryzyko zakrzepicy w stencie po 12 miesiącach o 33% w porównaniu z kłopidogrelem



PLATO: leczenie po randomizacji

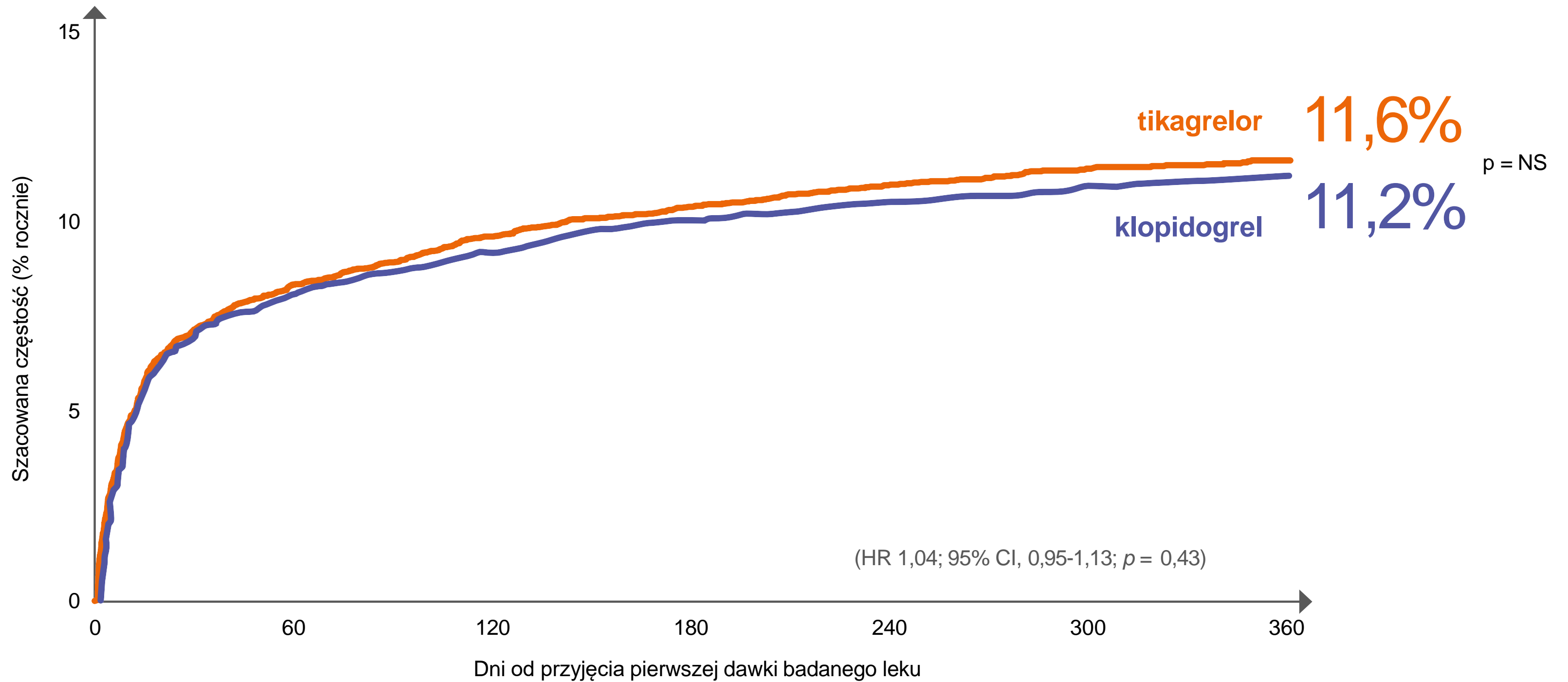
Parametry	tikagrelor (n=9333)	klopidogrel (n=9291)	P
Początek leczenia, %			
Czas od wystąpienia bólu w klp (godz.), mediana	11,3	11,3	0,89
Czas od rozpoczęcia hospitalizacji (godz.), mediana	4,9	5,3	0,75
Rozpoczęcie leczenia klopidogrelem			
Klopidogrel w szpitalu przed randomizacją, n (%)	4.293 (46,0)	4.282 (46,1)	0,91
Dawka klopidogrelu podana w ciągu 24 h przed lub po randomizacji, n (%)			0,65
Brak dawki wysycającej lub brak informacji	4.937 (52,9)	94 (1,0)	
300-375 mg	1.921 (20,6)	5.528 (59,5)	
600-675 mg	1.282 (13,7)	1.822 (19,6)	
Inna dawka	697 (7,5)	1.339 (14,4)	
Taka sama dawka jak przed OZW	496 (5,3)	508 (5,5)	

Czas od pierwszej dawki badanego leku do PCI

W badaniu PLATO pacjenci z NSTEMI otrzymali pierwszą dawkę badanego leku około 4 godzin przed PCI

Czas, godziny	tikagrelor (n=9.333)	klopidogrel (n=9.291)
Pacjenci ze STEMI		
Mediana	0,25	0,25
IQR	0,05-0,75	0,05-0,72
Pacjenci z NSTEMI		
Mediana	3,93	3,65
IQR	0,48-46,9	0,45-50,8






PLATO: Czas do wystąpienia ciężkiego krwawienia: I-rzędowy punkt oceny bezpieczeństwa*



tikagrelor	9235	7246	6826	6545	5129	3783	3433
klopidogrel	9186	7305	6930	6670	5209	3841	3479

* W obu grupach stosowano kwas acetylosalicylowy.
Zaadaptowano na podstawie: Wallentin L i wsp. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.

Inhibitory P2Y₁₂ skuteczność i bezpieczeństwo u pacjentów z OZW wg dużych badań klinicznych*

Zdarzenie	CURE Trial (N=12 562)			TRITON-TIMI 38 (N=13 608)			PLATO (N=18 624)		
	klopidogrel	placebo	RR klopidogrel (98% CI)	prasugrel	klopidogrel	RR prasugrel (95% CI)	tikagrelor	klopidogrel	RR tikagrelor (95% CI)
Zgon niezależnie od przyczyny	5,7	6,2	0,93 (0,81-1,07)	3,0	3,2	0,95 (0,78-1,16)	4,5	5,9	0,78 (0,69-0,89) 
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5,1	5,5	0,93 (0,79-1,08)	2,1	2,4	0,89 (0,70-1,12)	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91) 
Zawał serca [†]	5,2	6,7	0,77 (0,67-0,89)	7,3	9,5	0,76 (0,67-0,85)	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95) 
Udar [†]	1,2	1,4	0,86 (0,63-1,18)	1,0	1,0	1,02 (0,71-1,45)	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca albo udar ^{††}	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)	9,9	12,1	0,81 (0,73-0,90)	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92) 
Poważne krwawienia	3,7	2,7	1,38 (1,13-1,67)	2,5	1,7	1,45 (1,15-1,83)	11,6	11,2	1,04 (0,95-1,13) 

*W badaniu CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) wzięto pod uwagę pacjentów z NSTEMI-ACS; w obu badaniach PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) i TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) wzięto pod uwagę pacjentów z NSTEMI oraz STEMI.

[†] TRITON-TIMI 38 wzięto pod uwagę ilość zawałów niezakończonych zgonem oraz udarów niezakończonych zgonem. ^{††} Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar łącznie był pierwszorzędnym punktem końcowym w każdym z 3 wymienionych badań. A.Schoming, Nejm, 2009



Skuteczność i bezpieczeństwo PLATO

Populacja CABG

PLATO i populacja CABG

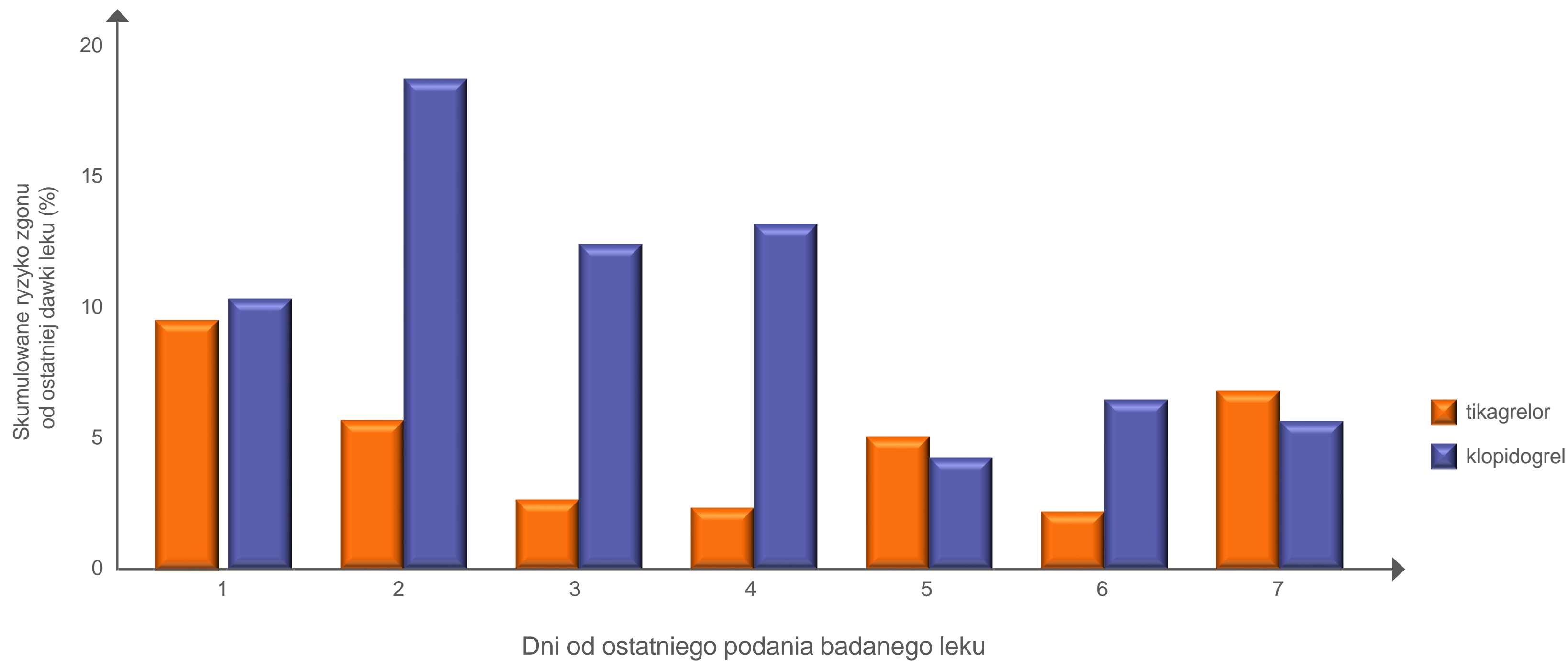
Wyniki po CABG w populacji badanej

6,8% CABG
N=1261

Punkt końcowy	tikagrelor (n=629)	klopidogrel (n=629)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy punkt końcowy śmierć sercowo-naczyniowa/zawał/udar	66 (10,6)	79 (13,1)	0,84 (0,60-1,16)	0,2862
Zawał, z wyłączeniem niemego	37 (6,0)	35 (5,7)	1,06 (0,66-1,68)	0,8193
Śmiertelność całkowita	29 (4,7)	58 (9,7)	0,49 (0,32-0,77)	0,0018
Śmiertelność sercowo-naczyniowa	25 (4,1)	47 (7,9)	0,52 (0,32-0,85)	0,0092
Śmiertelność nie-sercowo-naczyniowa	4 (0,7)	11 (2,0)	0,35 (0,11-1,11)	0,0748
Udar	13 (2,1)	11 (2,1)	1,17 (0,53-2,62)	0,6967
Udar krwotoczny	0 (0,0)	1 (0,2)		
Nieznany udar	13 (2,1)	10 (1,9)	1,29 (0,57-2,95)	0,5430

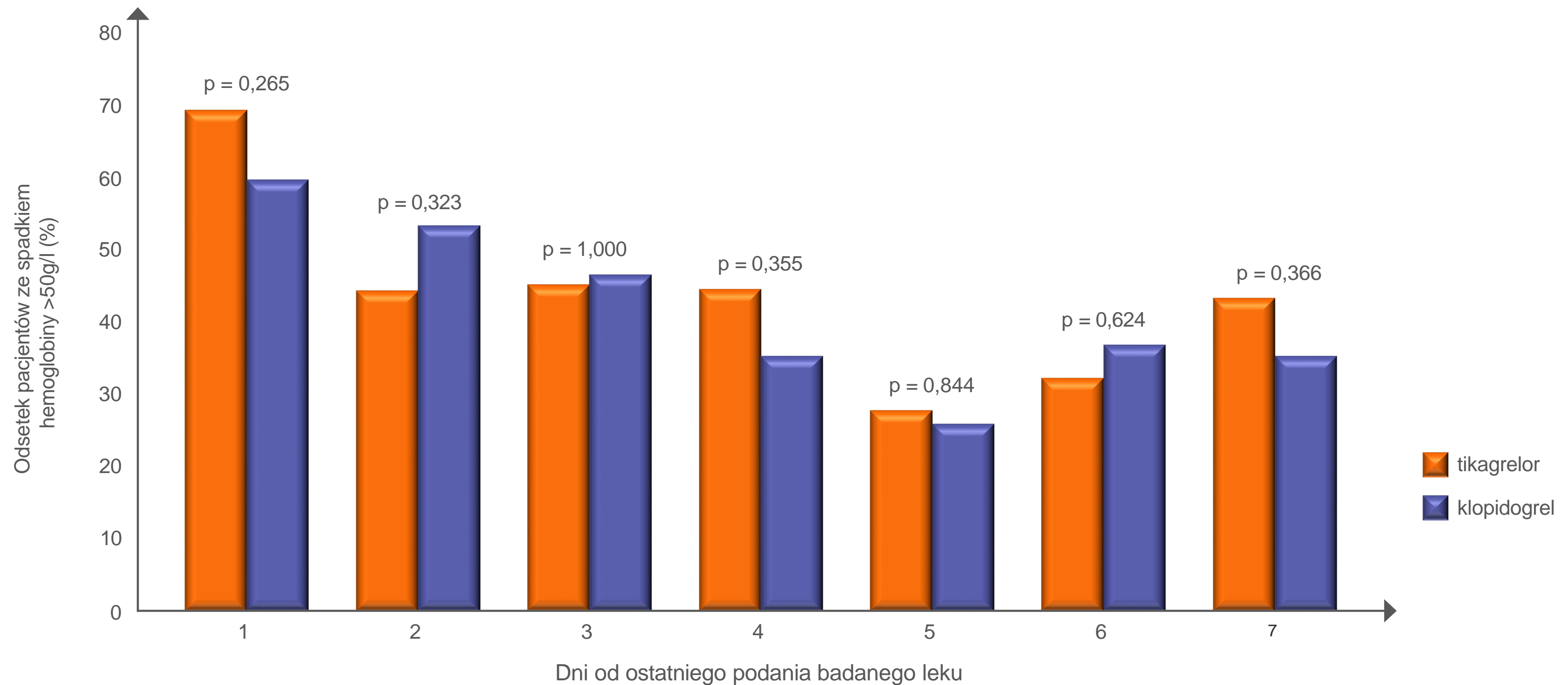
PLATO i populacja CABG

Skumulowane ryzyko zgonu od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku

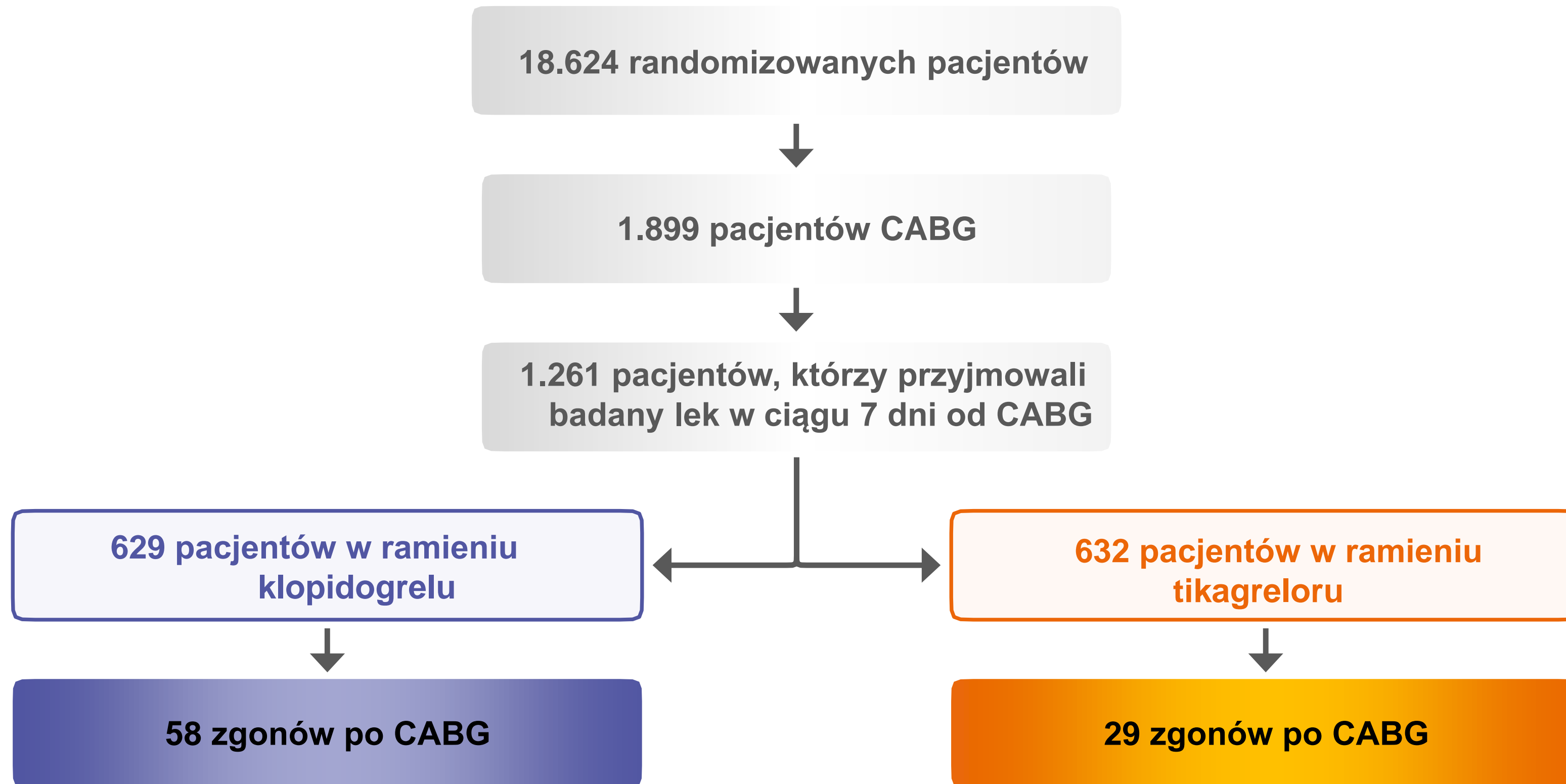


PLATO i populacja CABG

Odsetek pacjentów z obniżoną hemoglobina >50g/l w zależności od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku



Czynniki warunkujące niższą śmiertelność pacjentów CABG leczonych tikagrelorem vs kłopidogrel



Czynniki warunkujące niższą śmiertelność pacjentów CABG leczonych tikagrelorem vs kłopidogrel

Przyczyny zgonów pacjentów poddawanych CABG w ciągu 7 dni od ostatniego zastosowania leku

	Tikagrelor (n = 632)	kłopidogrel (n = 629)	p value*
Przyczyny zgonów z przyczyn naczyniowych			
Nagły zgon	2 (0.3)	5 (0.8)	
Zawał serca	10 (1.6)	14 (2.2)	
Arytmia	1 (0.2)	4 (0.6)	
Niewydolność serca/szok kardiogeny	6 (0.9)	9 (1.4)	
Udar niedokrwienny	1 (0.2)	1 (0.2)	
Udar krwotoczny	0	2 (0.3)	
Krwawienie śródczaszkowe	0	1 (0.2)	
Zatorowość płucna	0	1 (0.2)	
Choroba tętnic obwodowych	0	1 (0.2)	
Krwawienie związane z CABG w okresie około/postoperacyjnym	1 (0.2)	2 (0.3)	
Krwawienie z przewodu pokarmowego	1 (0.2)	1 (0.2)	
Inne krwawienia	0	1 (0.2)	
Inny zgon z przyczyn naczyniowych	3 (0.5)	5 (0.8)	
Całkowita ilość zgonów z przyczyn naczyniowych	25 (4.0)	47 (7.5)	0.0092
Przyczyny zgonów z przyczyn pozanaczyniowych			
Zakażenie miejsca operowanego	0	3 (0.5)	
Bakteriemia	0	4 (0.6)	
Infekcje układu oddechowego	2 (0.3)	1 (0.2)	
Całkowita ilość infekcji	2 (0.3)	8 (1.3)	0.0639
Przyczyny związane z przewodem pokarmowym (np. niewydolność wątroby, bez krwawienia)	1 (0.2)	1 (0.2)	
Zespół upośledzenia wielonarządowego (MODS)	1 (0.2)	1 (0.2)	
Samobójstwo	0	1 (0.2)	
Całkowita ilość zgonów z przyczyn pozanaczyniowych	4 (0.6)	11 (1.7)	0.0748

Czynniki warunkujące niższą śmiertelność pacjentów CABG leczonych tikagrelorem vs kłopidogrel

Krwawienia i infekcje prowadzące do zgonu w populacji pacjentów z CABG

	tikagrelor (n=632)	kłopidogrel (n=629)	Wartość p
Całkowita ilość zgonów: przyczyny naczyniowe, n (%)	25 (4,0)	47 (7,5)	0,0092
Całkowita ilość zgonów: przyczyny nienaczyniowe, n (%)	4 (0,6)	11 (1,7)	0,0748

Punkt końcowy prowadzący do zgonu	tikagrelor (n=632)	kłopidogrel (n=629)	HR (95% CI)	Wartość p
Krwawienia	9 (1,4)	27 (4,6)	0,33 (0,15-0,70)	0,0038
Infekcje	6 (1,0)	16 (2,9)	0,36 (0,14-0,93)	0,0349



Badania RWE

Rejestr SWEDEHEART

Populacja po zawale mięśnia sercowego

Rejestrowe badanie dla rządu Francji AREMIS

Wyniki pacjentów leczonych tikagrelorem lub kłopidogrelem po OZW: doświadczenie na podstawie rejestru SWEDEHEART (Badanie PRACTICAL)

Anders Sahlén, Christoph Varenhorst, Bo Lagerqvist, Henrik Renlund,
Elmir Omerovic, David Erlinge, Lars Wallentin, Stefan James, Tomas Jernberg Eur H J 2016



**Karolinska
Institutet**

SWEDEHEART

- Krajowy internetowy rejestr obejmujący pacjentów z zawałem mięśnia sercowego we wszystkich szwedzkich szpitalach intensywnej opieki kardiologicznej (n=71)
- Obejmuje około 500 zmiennych
- Regularne monitorowanie: zgodność między danymi z rejestru a dokumentacją szpitalną wynosi 95-96%
- Dla celów badania połączono go ze szwedzkim rejestrem populacji (informacje o statusie przeżycia wszystkich obywateli szwedzkich) oraz Krajowym Rejestrem Pacjentów (wszystkie diagnozy dla wszystkich przyjęć do szwedzkich szpitali od roku 1987)

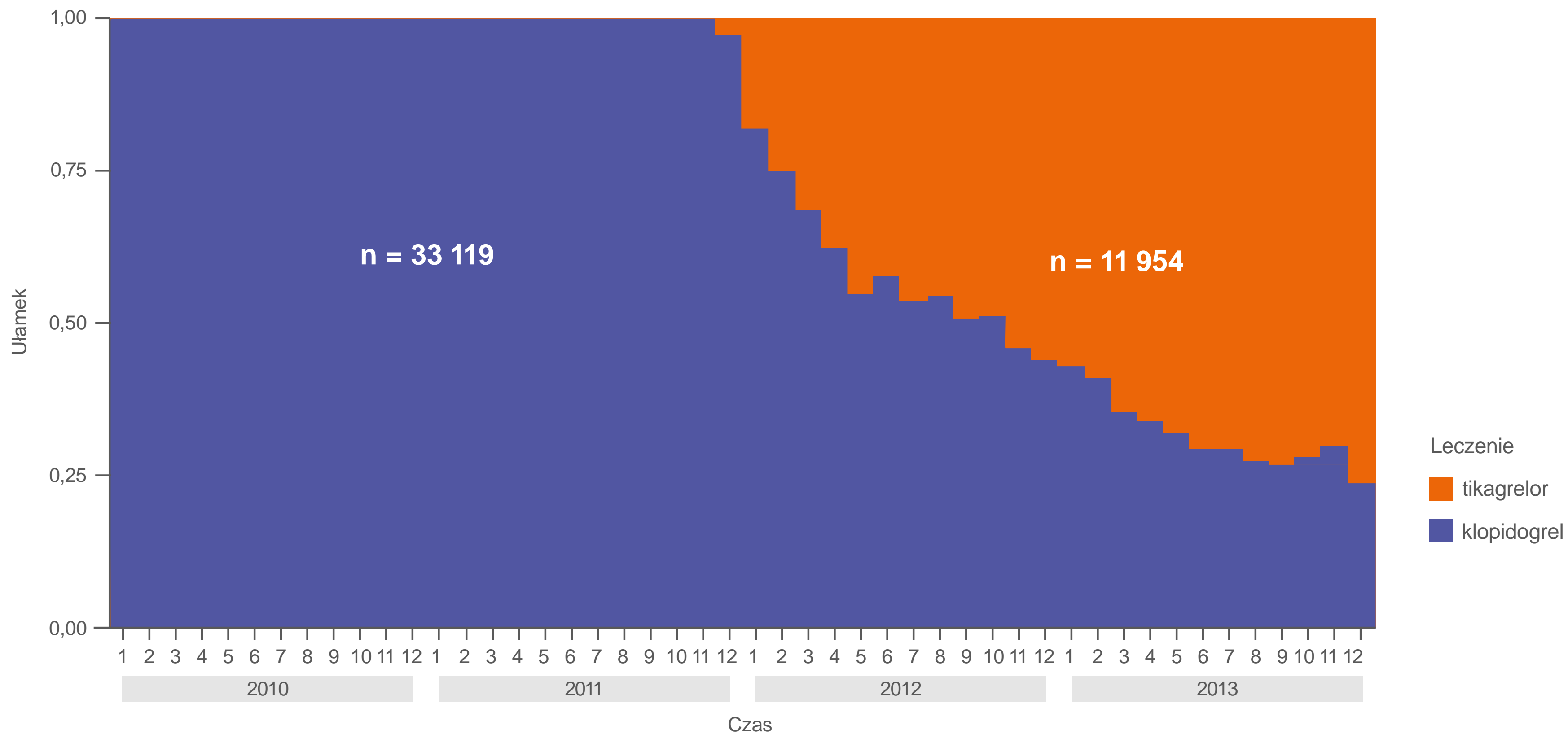
Plan przebiegu badania

- **Kryteria włączenia:** Kolejni pacjenci po ostrym zawale mięśnia sercowego, leczeni terapią DAPT z ASA i tikagrelorem lub kłopidogrelem przy wypisie między rokiem 2010 a 2013
- **Kryteria wyłączenia:** Leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi przy wypisie lub zabieg CABG podczas hospitalizacji
- **Pierwszorzędowy punkt końcowy:** Obejmuje zgon, ponowną hospitalizację z powodu zawału mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 2 lat (Uwaga: mierzono wyniki do 2 lat, chociaż terapia DAPT mogła zostać przerwana dużo wcześniej, tj. po 12 miesiącach lub szybciej)
- **Drugorzędowy punkt końcowy:** Poszczególne składowe pierwszorzędowego punktu końcowego
- **Punkty końcowe dotyczące krwawienia:**
 - Ponowna hospitalizacja z powodu krwawienia
 - Krwawienie na oddziale u osób poddawanych PCI

Wprowadzenie tikagreloru

N = 45 073

Proporcje pacjentów z OZW z wypisem leczonych tikagrelorem na dany miesiąc, pomiędzy 1 styczniem 2010 a 31 grudniem 2013



Charakterystyka wyjściowa

	Razem	tikagrelor	klopidogrel
Pacjenci (n)	45.073	11.954	33.119
Dane demograficzne i postać choroby			
Wiek, lata życia; mediana (IQR)	70 (61-79)	67 (59-75)	71 (62-80)
Mężczyźni (%)	66,9	71,5	65,2
OZW z uniesieniem odcinka ST (%)	35,5	46,7	31,4
Klasa wg Killipa > 1 przy przyjęciu (%)	8,5	5,4	9,7
Czynniki ryzyka			
Cukrzyca (%)	22,5	20,5	23,2
Nadciśnienie tętnicze (%)	54,4	49,9	56,1
eGFR, mediana (IQR)	78 (60-91)	82 (66-93)	77 (58-90)
Przebyte choroby			
Zawał mięśnia sercowego (%)	22,2	15,1	24,8
PCI (%)	13,8	10,8	14,9
Zabieg CABG (%)	6,9	4,6	7,7
Niewydolność serca (%)	10,3	5,5	12,0
Udar niedokrwienny (%)	8,3	5,4	9,4
Krwawienie na oddziale (%)	4,9	3,7	5,3

Przebieg hospitalizacji i leki przy wypisie

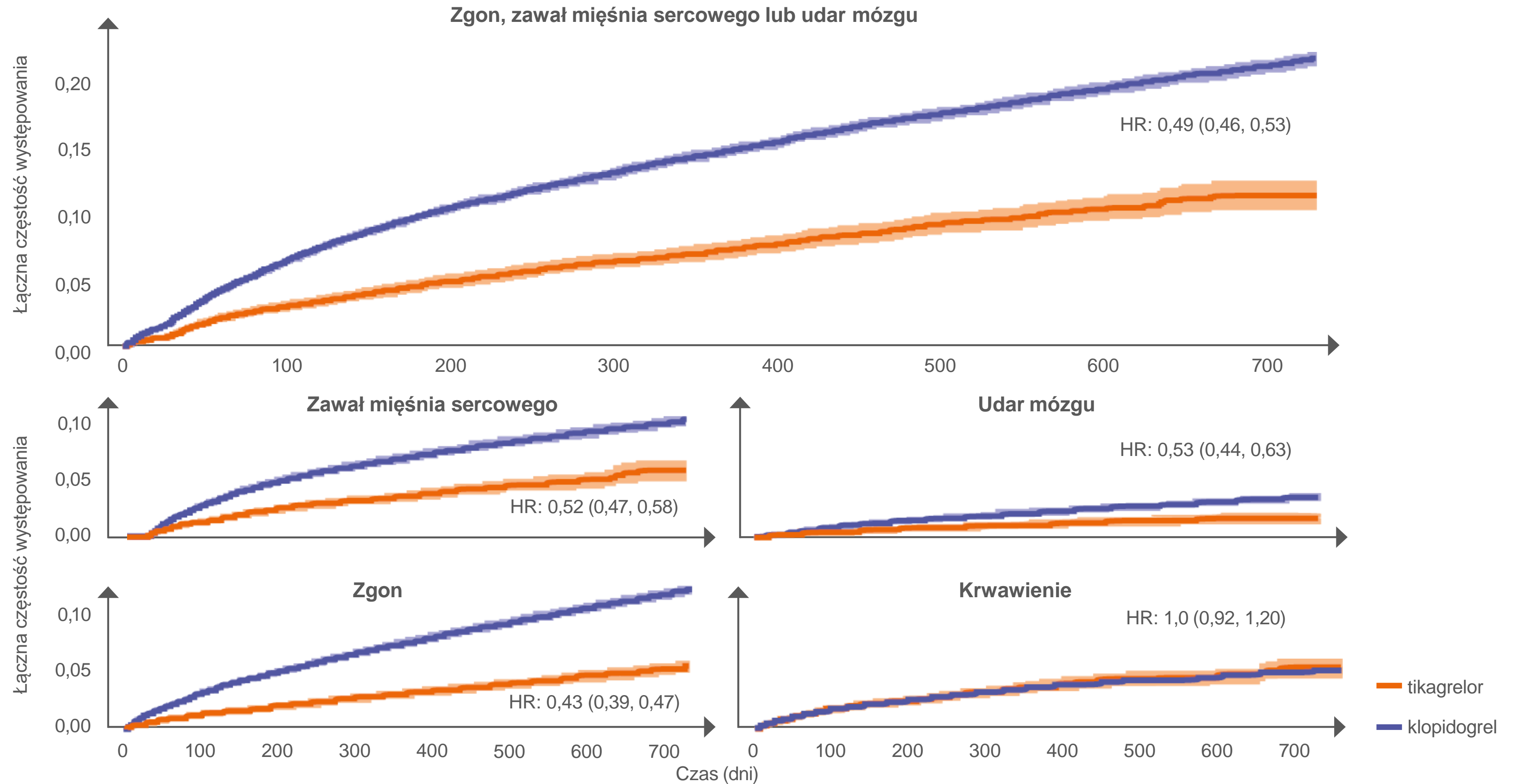
	Razem	tikagrelor	klopidogrel
Pacjenci (n)	45.073	11.954	33.119
Przebieg hospitalizacji			
Leki działające inotropowo (%)	1,8	2,0	1,7
Leczenie moczopędne (%)	14,2	11,5	15,1
Koronarografia (%)	85,8	96,1	82,1
PCI (%)	73,4	88,5	67,9
Nowe wystąpienie migotania przedsionków (%)	2,9	2,7	3,0
Leki przy wypisie			
Beta-bloker (%)	90,5	91,1	90,2
ACEI lub ARB (%)	80,3	84,4	78,8
Statyny (%)	92,1	96,2	90,6
Planowany czas trwania DAPT			
3 miesiące (%)	7,7	3,3	17,6
6 miesięcy (%)	4,8	3,8	7,0
12 miesięcy (%)	73,6	83,8	50,9
> 12 miesięcy (%)	5,8	3,7	10,3
Nieokreślony (%)	5,8	4,3	9,2

Podsumowanie wyników

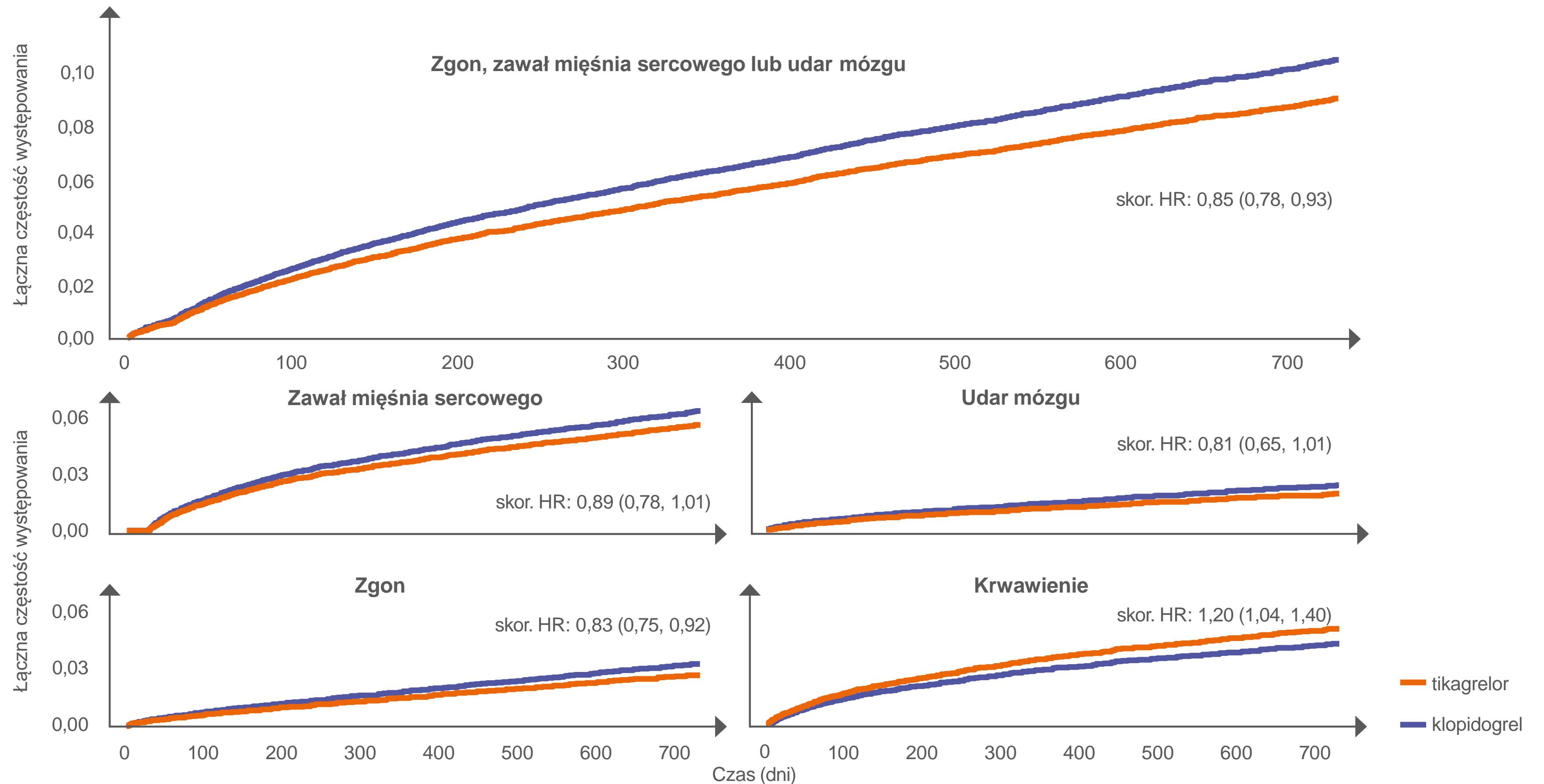
Zdarzenie	tikagrelor*	klopidogrel*	Nieskorygowany HR (95% CI)	Skorygowany HR (95% CI)
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Zgon, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	11,7%	22,3%	0,49 (0,46-0,53)	0,85 (0,78-0,93)
Drugorzędowe punkty końcowe				
Zgon	5,8%	12,9%	0,43 (0,39-0,47)	0,83 (0,75-0,92)
Zawał mięśnia sercowego	6,1%	10,8%	0,52 (0,47-0,58)	0,89 (0,78-1,01)
Udar mózgu	1,8%	3,8%	0,53 (0,44-0,63)	0,81 (0,65-1,01)
Punkt końcowy dotyczący krwawienia				
Przyjęcie z krwawieniem	5,5%	5,2%	1,0 (0,92-1,20)	1,20 (1,04-1,40)
Krwawienie na oddziale związane z PCI (%)	3,7%	2,7%	1,40 (1,20-1,60)	1,57 (1,30-1,90)

* Łączne prawdopodobieństwo zdarzeń na 100 pacjentolat w 24 miesiącu.

Wyniki nieskorygowane



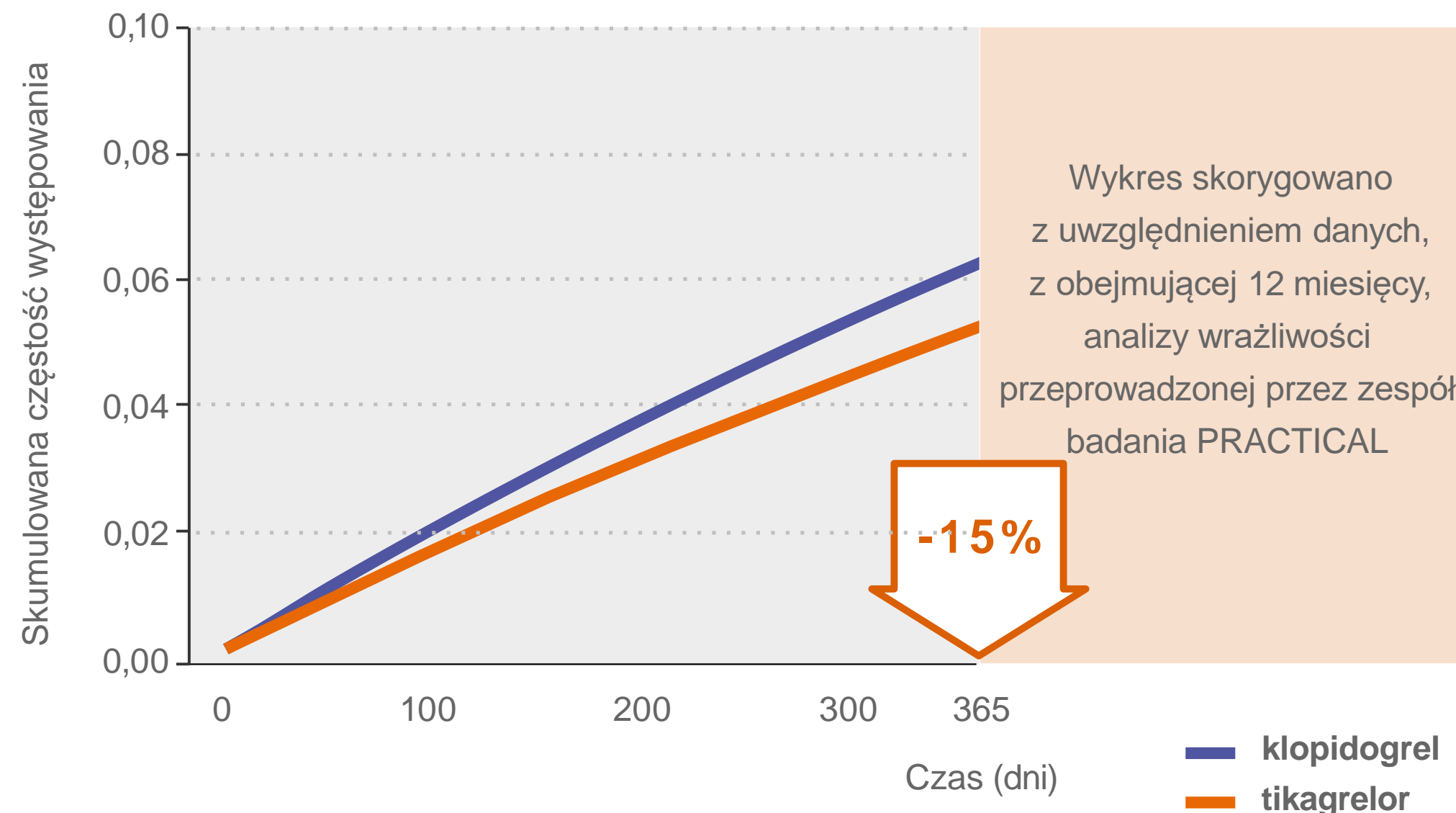
Wyniki skorygowane pokazujące przewagę tikagreloru vs kłopidogrel w redukcji pierwszorzędnego punktu końcowego o 15% oraz potwierdzają efekt tikagreloru w redukcji ryzyka zgonu o 17% vs kłopidogrel



Korzyści ze stosowania Brilique® 90 mg w badaniu PRACTICAL w porównaniu z kłopidogrelem wykazywały zgodność z drugorzędowym punktem końcowym w badaniu PLATO, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, po 12 miesiącach^{1,2}

Stosowanie **Brilique 90 mg wiązało się z 15% redukcją wystąpienia złożonego punktu końcowego:** zgonu z dowolnej przyczyny, zawału serca lub udaru mózgu w porównaniu z kłopidogrelem po 12 miesiącach obserwacji (HR 0,85)

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (skorygowany z uwzględnieniem wieloczynnikowego ryzyka): złożony punkt końcowy obejmujący zgon z dowolnej przyczyny, ponowną hospitalizację z powodu zawału serca lub udaru mózgu po 12 miesiącach



1. Wallentin L i wsp. N Engl J Med 2009; 361: 1045-1057.

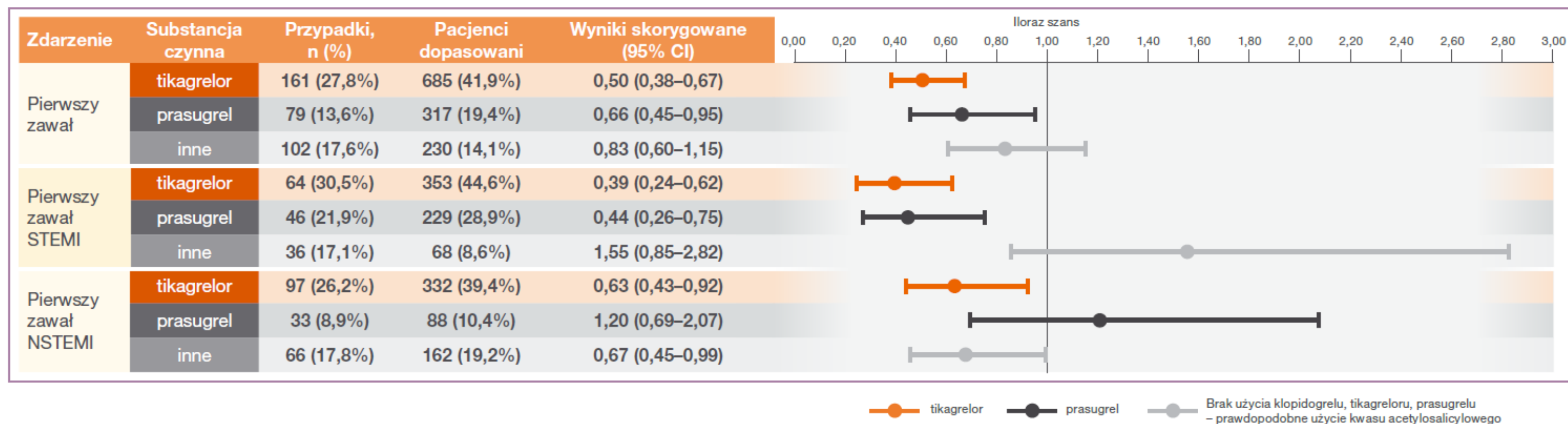
2. Sahlén A. i wsp. Artykuł i załącznik uzupełniający. Eur Heart J. 2016;37:3335–3342

Ryzyko ponownego zawału serca zredukowano o 35% przez Brilique i 29% przez prasugrel w porównaniu do kłopidogrelu / tiklopidyny w obserwacji rzeczywistej praktyki we Francji (AReMIS)¹

Zdarzenie	Liczba pacjentów N (%)	Liczba pacjentów poddanych porównaniu N (%)	Wyniki nieskorygowane (95% CI)	Wyniki skorygowane (95% CI)	RRR
Leczenie przeciwplatek: populacja ITT*	N=1047	N=2234			
kłopidogrel/tiklopidyna	433 (41,4)	646 (28,9)	1	1	
tikagrelor	261 (24,9)	834 (37,3)	0,65 (0,53–0,79)	0,65 (0,52–0,81)	35%
prasugrel	113 (10,8)	382 (17,1)	0,70 (0,53–0,93)	0,71 (0,53–0,96)	
Brak użycia kłopidogrelu, tikagreloru, prasugrelu – prawdopodobne użycie kwasu acetylosalicylowego	240 (22,9)	372 (16,7)	1,06 (0,85–1,32)	1,01 (0,80–1,27)	

* ITT – intention-to-treat – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

W porównaniu do kłopidogrelu, tikagrelor i prasugrel dają mniejsze ryzyko ponownego zawału serca u pacjentów z pierwszym zawałem serca





Wytyczne ESC DAPT 2017

Wytyczne ESC 2017 dotyczące dwulekowej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej, opracowane we współpracy z EACTS

Grupa Robocza ds. Dwulekowej Terapii Przeciwplatekowej w Chorobie Wieńcowej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) i Europejskiego Towarzystwa Chirurgii Serca i Klatki Piersiowej (EACTS)

Przewodniczący: Marco Valgimigli (Szwajcaria).

Autorzy/Członkowie Grupy Roboczej: Héctor Bueno (Hiszpania), Robert Byrne (Niemcy), Jean Philippe Collet (Francja), Francesco Costa (Włochy), Anders Jeppsson (Szwecja), Peter Jüni (Kanada), Adnan Kastrati (Niemcy), Philippe Kolh (Belgia),

Laura Mauri (USA), Gilles Montalescot (Francja), Franz Josef Neumann (Niemcy), Mate Petricevic (Chorwacja), Marco Roffi (Szwajcaria), Philippe Gabriel Steg (Francja), Stephan Windecker (Szwajcaria), Jose Luis Zamorano (Hiszpania).

Dodatkowy autor: Glenn Levine (USA).

Wybór i czas podania inhibitora P2Y₁₂

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW zaleca się tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, 90 mg 2x/dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, niezależnie od początkowej strategii leczenia, w tym także w przypadku pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem (których leczenie należy przerwać po rozpoczęciu stosowania tikagreloru), o ile nie występują przeciwwskazania.	I	B
U pacjentów z OZW poddawanych zabiegowi PCI zaleca się prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, 10 mg na dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora P2Y ₁₂ , u których stwierdzono OZW bez uniesienia odcinka ST lub początkowo leczeni zachowawczo STEMI, jeśli ustalono wskazanie do zabiegu PCI, a także u pacjentów ze STEMI poddawanych natychmiastowemu zabiegowi cewnikowania tętnic wieńcowych, chyba że występuje wysokie ryzyko krwawienia zagrażającego życiu lub inne przeciwwskazania.	I	B

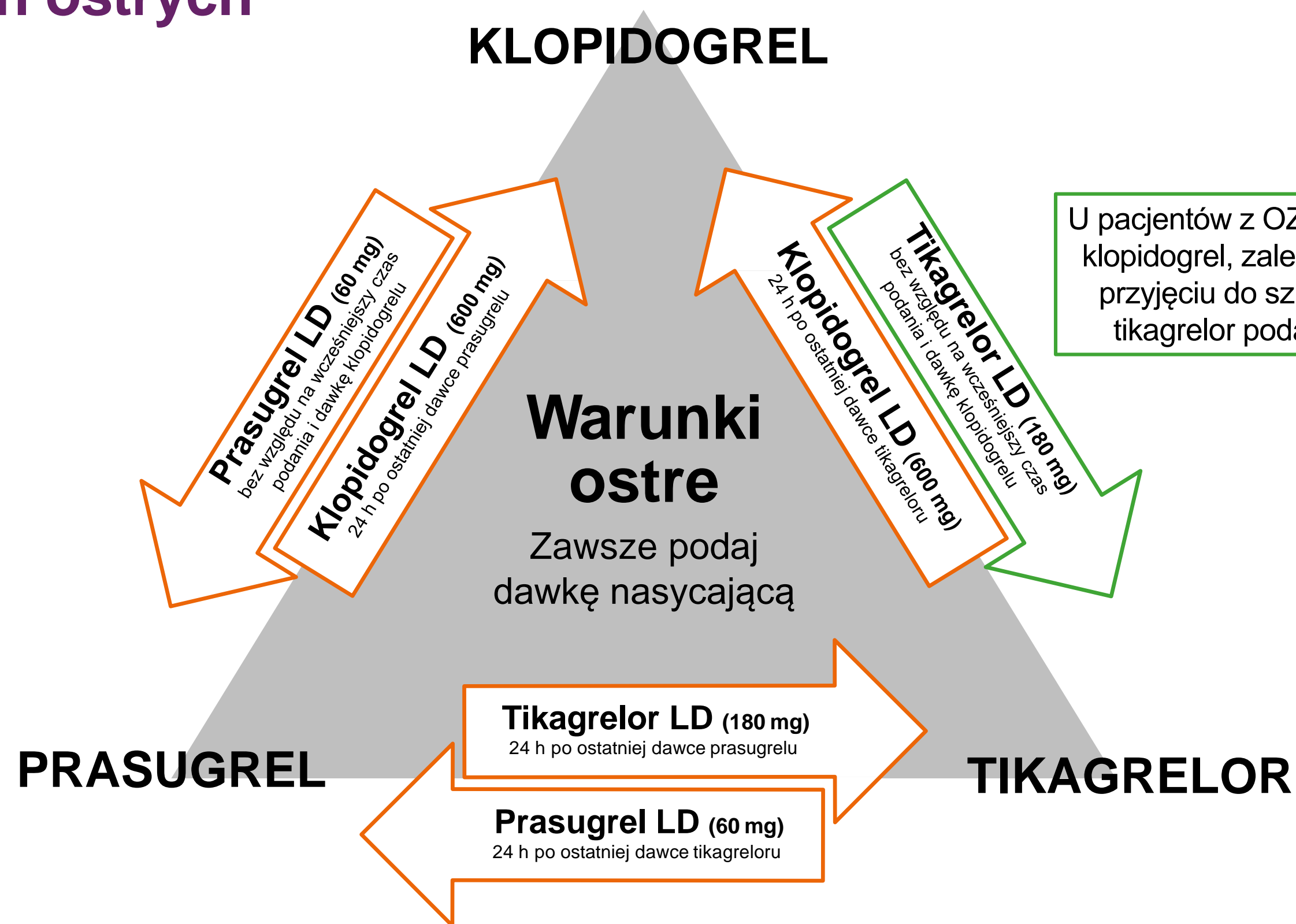
Czas trwania dwulekowej terapii przeciwplatekowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych zachowawczo

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW leczonych wyłącznie zachowawczo i otrzymujących terapię DAPT zaleca się kontynuację leczenia inhibitorem P2Y ₁₂ (tikagrelorem lub kłopidogrelem) przez 12 miesięcy.	I	A
Zaleca się stosowanie tikagreloru zamiast kłopidogrelu, chyba że ryzyko krwawienia przeważa nad potencjalnymi korzyściami dotyczącymi epizodów niedokrwienych.	I	B
U pacjentów z OZW leczonych zachowawczo, narażonych na wysokie ryzyko krwawienia (np. PRECISE DAPT ≥25), należy rozważyć stosowanie terapii DAPT przez co najmniej 1 miesiąc.	Ila	C

Zamiana jednego doustnego inhibitora P2Y₁₂ na inny

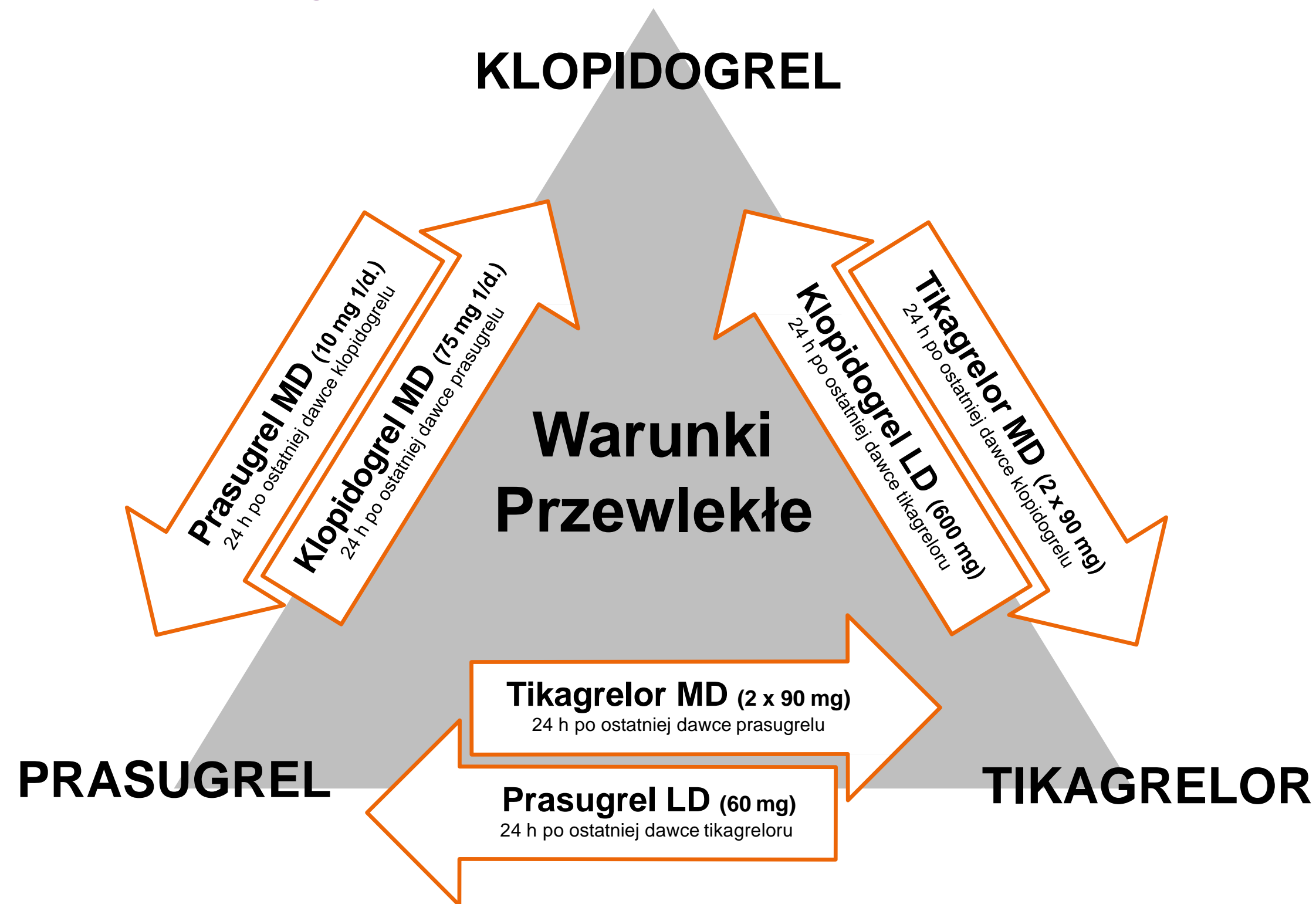
Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW, którzy byli wcześniej leczeni kłopidogrelem, przejście z kłopidogrelu na tikagrelor jest zalecane wcześniej po przyjęciu do szpitala, z podaniem dawki nasycającej 180 mg niezależnie od czasu podania i dawki nasycającej kłopidogrelu, chyba że istnieją przeciwwskazania do podania tikagreloru.	I	B
Dodatkową zamianę jednego doustnego inhibitora P2Y ₁₂ na inny można rozważyć w przypadkach działań niepożądanych / nietolerancji leków, zgodnie z proponowanymi algorytmami.	IIb	C

Algorytm zmiany leczenia w obrębie antagonistów P2Y₁₂ w warunkach ostrych



LD (*loading dose*) – dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*) – dawka podtrzymująca. Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony – klasa I; pomarańczowy – klasa IIb). Zielona strzałka skierowana z klopidogrelu do tikagreloru wskazuje jedyny algorytm zamiany leczenia, dla którego dostępne są dane pochodzące od pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) dla wszystkich innych algorytmów zmiany leczenia. Ostre warunki oznaczają zmianę leczenia w trakcie hospitalizacji.


Algorytm zmiany leczenia w obrębie antagonistów P2Y₁₂ w warunkach przewlekłych



LD (*loading dose*) – dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*) – dawka podtrzymująca. Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony – klasa I; pomarańczowy – klasa IIb). Zielona strzałka skierowana z klopidogrelu do tikagreloru wskazuje jedyny algorytm zamiany leczenia, dla którego dostępne są dane pochodzące od pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) dla wszystkich pozostałych algorytmów zamiany leczenia.

Wybór i czas podania inhibitora P2Y₁₂ (cd.)

Zalecenia	Klasa	Poziom
Wstępne leczenie inhibitorem P2Y ₁₂ jest z reguły zalecane u pacjentów, u których anatomia tętnic wieńcowych jest znana i podejmowana jest decyzja o kontynuowaniu leczenia PCI, a także u pacjentów ze STEMI.	I	A
U pacjentów z OZW bez uniesienia odcinka ST poddawanych leczeniu inwazyjnemu zaraz po ustaleniu rozpoznania należy rozważyć podanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, 90 mg 2x/dobę) lub kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, 75 mg na dobę), jeśli podanie tikagreloru nie jest możliwe.	IIa	C
U pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową można rozważyć wstępne leczenie kłopidogrelem, jeśli prawdopodobieństwo PCI jest wysokie.	IIb	C



Wytyczne ESC / EACTS 2018 dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)

Wytyczne ESC / EACTS 2018 dotyczące leczenia przeciwkrzepliwego u pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi bez uniesienia odcinka ST (NSTE-ACS) poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI)

Zalecenia	Klasa	Poziom
Leczenie przed interwencją i leczenie przeciwplatekcyjne		
ASA zaleca się u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań w dawce nasycającej 150–300 mg doustnie (lub 75–250 mg dożylnie), a następnie dawce podtrzymującej 75–100 mg/d. długoterminowo	I	A
Inhibitor receptora P2Y ₁₂ zaleca się w połączeniu z ASA przez 12 mies., chyba że występują przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia. Możliwości obejmują:	I	A
• Prasugrel u pacjentów nieotrzymujących wcześniej inhibitora receptora P2Y ₁₂ , u których zamierza się wykonać PCI (dawka nasycająca 60 mg, dawka podtrzymująca 10 mg/d.)	I	B
• Tikagrelor niezależnie od wcześniejszego leczenia inhibitorem receptora P2Y ₁₂ (dawka nasycająca 180 mg, dawka podtrzymująca 90 mg 2 × d.)	I	B
• Kłopidogrel (dawka nasycająca 600 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/d.) tylko wtedy, gdy prasugrel lub tikagrelor nie są dostępne lub są przeciwwskazane	I	B
Nie zaleca się wcześniejszego leczenia prasugrelem u pacjentów, u których nie jest znana anatomia zmian w tętnicach wieńcowych	III	B

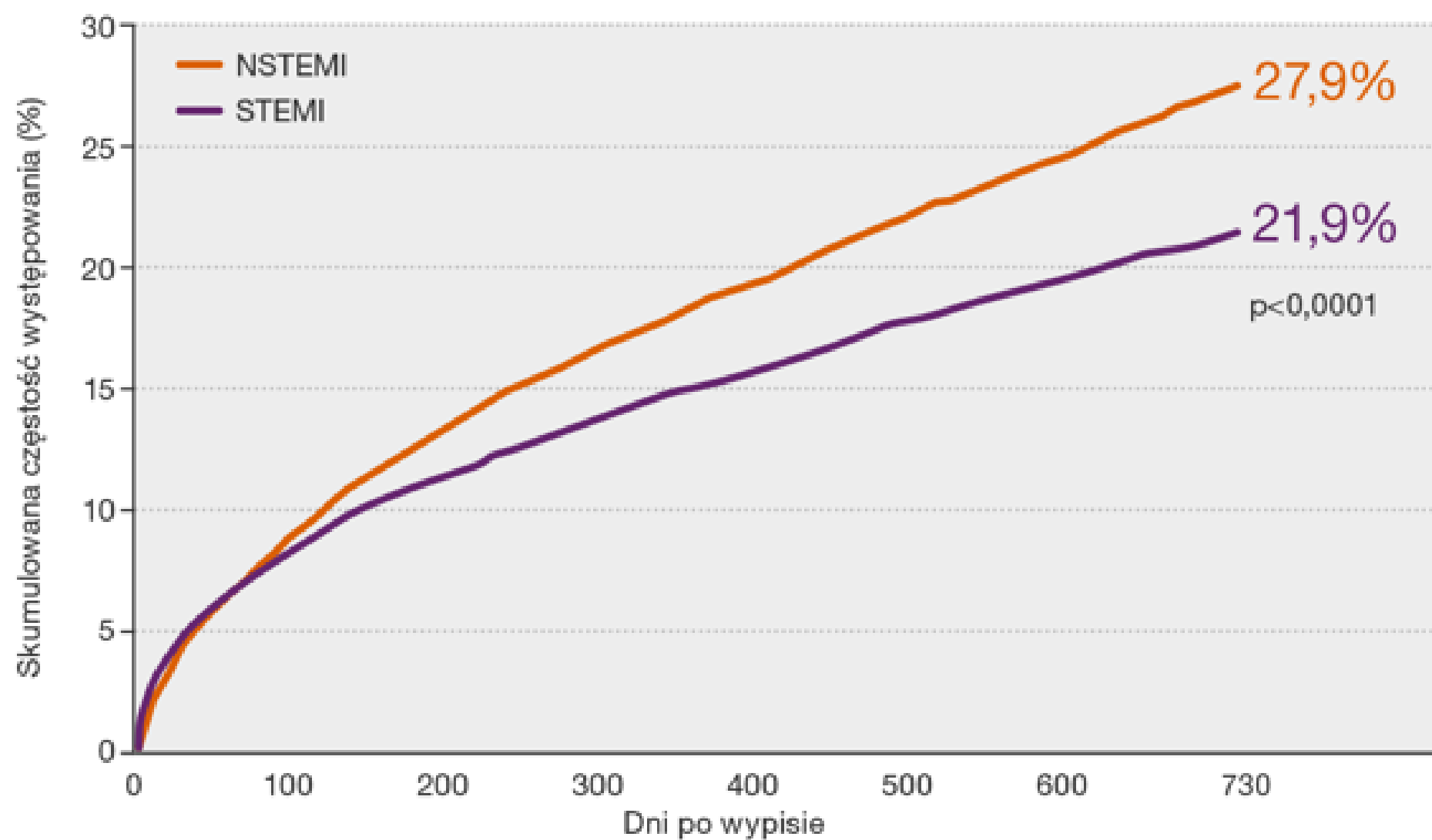


Pacjent z NSTEMI

- **z wysokim ryzykiem kolejnych zdarzeń SN**
- **obciążony chorobami współistniejącymi / czynnikami ryzyka w większym stopniu niż pacjenci ze STEMI**

Pacjenci z NSTEMI pozostają z wysokim ryzykiem kolejnych zdarzeń SN po wypisie ze szpitala, wyższym niż pacjenci ze STEM

Wskaźnik występowania zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub zgonu z dowolnej przyczyny w okresie 2 lat u pacjentów z NSTEMI i STEMI w wieku ≥ 65 lat



Dane z amerykańskiego rejestru ACTION Registry-GWTG dotyczące pacjentów w wieku ≥ 65 lat z zawałem serca z lat 2007-2010

Liczba narażonych pacjentów									
STEMI	17 287	14 161	12 157	10 407	8833	7535	6426	5085	
NSTEMI	28 912	23 531	19 807	16 708	14 040	11 910	10 014	7782	

Pomimo, iż pacjenci z NSTEMI mają większe ryzyko SN, w badaniach RWE zaobserwowano, że byli oni leczeni mniej intensywnie niż pacjenci ze STEMI²⁻⁵

W momencie rozpoznania zawału u pacjentów z NSTEMI częściej niż u pacjentów ze STEMI występują wcześniej stwierdzone choroby współistniejące i czynniki ryzyka:



Choroby układu
krążenia^{2-4,6}



Cukrzyca^{2-4,6}



Nadciśnienie
tętnicze^{2-4,6}



Zaawansowany wiek^{4,5}

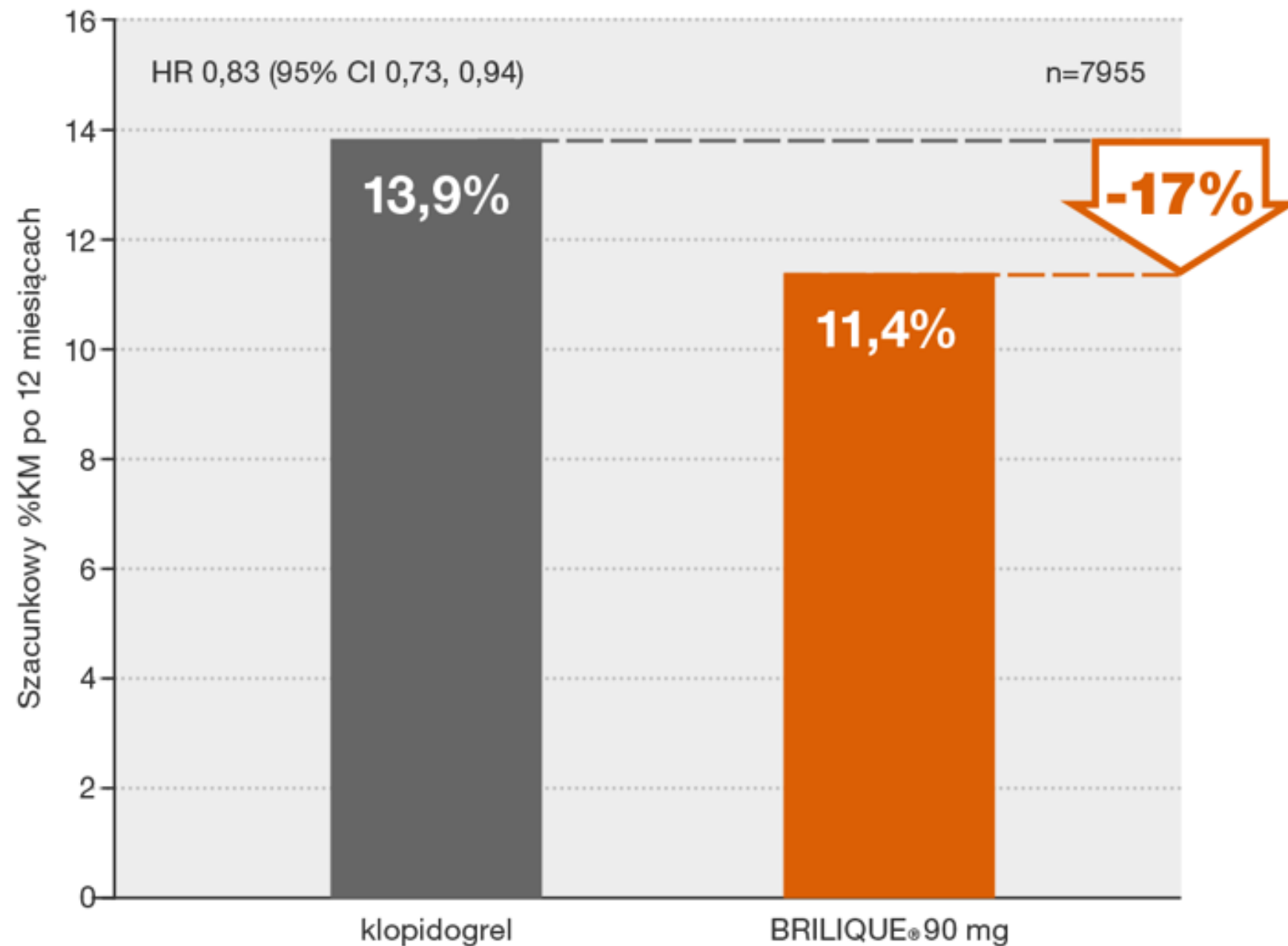
Pomimo tego, pacjenci z NSTEMI mogą nie być objęci takim samym zakresem prewencji wtórnej co pacjenci ze STEMI²⁻⁵

Istnieje wiele potencjalnych przyczyn, dla których pacjenci z NSTEMI nie są wystarczająco intensywnie leczeni:

- Wiek, płeć, choroby współistniejące i strategie leczenia szpitalnego (np. PCI albo leczenie zachowawcze) mogą wpływać na decyzje dotyczące przepisywania leku w chwili wypisu^{5,7}
- Rozpoznanie NSTEMI jest mniej oczywiste i może być opóźnione w porównaniu ze STEMI^{4,8,9}

W populacji pacjentów z NSTEMI BRILIQUE redukuje ryzyko zgonu SN, kolejnego zawału lub udaru o 17% w porównaniu z kłopidogrelem przy podobnym profilu bezpieczeństwa

**Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności:
zgon z przyczyn SN, zawał serca lub udar**
(subpopulacja pacjentów NSTEMI, badanie PLATO)



Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa u pacjentów z NSTEMI po 12 miesiącach: poważne krwawienie wg badania PLATO

BRILIQUE® 90 mg (%KM po 12 mies.)	Kłopidogrel (%KM po 12 mies.)	HR (95% CI)
14,7	14,3	1,02 (0,90, 1,15)
<p>Nie stwierdzono statystycznie istotnego zwiększenia częstości poważnych krwawień u pacjentów z NSTEMI otrzymujących BRILIQUE® 90 mg* w porównaniu z kłopidogrelem</p>		

n=7883

Wytyczne ESC/PTK przedkładają stosowanie tikagreloru nad stosowanie kłopidogrelu w pierwszych 12 miesiącach DAPT u pacjentów z NSTEMI-ACS

Zalecenia dotyczące hamowania czynności płytek krwi w ostrych zespołach wieńcowych bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI-ACS)^{1,n}

Zalecenia	Klasa ^a	Poziom ^b
Doustne leczenie przeciwplatek		
U wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań zaleca się stosowanie ASA w początkowej, doustnej dawce nasycającej ^c 150–300 mg (u pacjentów nie przyjmujących wcześniej kwasu acetylosalicylowego) i przewlekle w dawce podtrzymującej 75–100 mg/d., niezależnie od strategii leczenia	I	A
W połączeniu z kwasem acetylosalicylowym należy stosować inhibitor P2Y ₁₂ przez 12 miesięcy, chyba że stwierdza się przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia	I	A
<ul style="list-style-type: none"> tikagrelor (180 mg – dawka nasycająca i następnie 90 mg 2 x/d.) jest zalecany, jeśli nie stwierdza się przeciwwskazań^d, u wszystkich pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych (np. z podwyższonym stężeniem troponin sercowych), bez względu na początkową strategię leczenia i uwzględniając osoby, którym wcześniej podano kłopidogrel (należy go odstawić w momencie rozpoczęcia terapii tikagrelorem) 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> prasugrel (60 mg – dawka nasycająca i następnie 10 mg/d.) jest zalecany u pacjentów, którzy są zakwalifikowani do PCI, jeśli nie ma przeciwwskazań^d 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> kłopidogrel (300–600 mg – dawka nasycająca i następnie 75 mg/d.) jest zalecany u pacjentów, którzy nie mogą przyjmować tikagreloru lub prasugrelu lub wymagają doustnego leczenia przeciwkrzepliowego 	I	B
Nie zaleca się podawania prasugrelu pacjentom z nieznaną anatomią tętnic wieńcowych	III	B

ASA – kwas acetylosalicylowy; DAPT – podwójne (doustne) leczenie przeciwplatek; DES – stent uwalniający lek; PCI – przeszłona interwencja wieńcowa

^a Klasa zaleceń, ^b Poziom wiarygodności danych, ^c Postać niepowlekania; 75–150 mg dożylnie, jeśli przyjęcie leku w postaci doustnej jest niemożliwe, ^d Przeciwwskazania do stosowania tikagreloru – przebyte krwotoki wewnątrzczaszkowy lub czynne krwawienie. Przeciwwskazania do stosowania prasugrelu – przebyte krwotoki wewnątrzczaszkowy, przebyte udary niedokrwienne lub przejściowy napad niedokrwienności (TIA) bądź czynne krwawienie; prasugrelu zasadniczo nie zaleca się pacjentom w wieku ≥ 75 lat lub z masą ciała < 60 kg

Brilique 90 mg zmniejsza ryzyko ponownych zdarzeń SN u pacjentów z NSTEMI¹

Zagrożenie

Pacjenci z NSTEMI są narażeni na wysokie ryzyko zdarzeń SN; badania wykazały wyższe ryzyko w przypadku NSTEMI niż w przypadku STEMI²

Pomimo zwiększonego ryzyka pacjenci z NSTEMI mogą nie być objęci takim samym zakresem prewencji wtórnej, jak pacjenci ze STEMI^{2,3-5}

Skuteczność leku BRILIQUE.

BRILIQUE. zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu SN, zawału serca, udaru mózgu u pacjentów z NSTEMI w porównaniu z kłopidogrelem o 17% przy podobnym profilu bezpieczeństwa^{*,1}

Wytyczne

ESC i PTK uznały za wiarygodne dowody uzyskane w badaniu PLATO i w swoich wytycznych przedkładają stosowanie tikagreloru nad stosowanie kłopidogrelu w pierwszych 12 miesiącach DAPT u pacjentów z NSTEMI⁶

BRILIQUE. 90 mg* jest wskazany u pacjentów z OZW, w tym pacjentów z NSTEMI w celu prewencji zdarzeń SN⁷



Starszy pacjent z chorobami współistniejącymi

- **wiek ≥ 75 lat**
- **z cukrzycą**
- **z chorobą nerek**

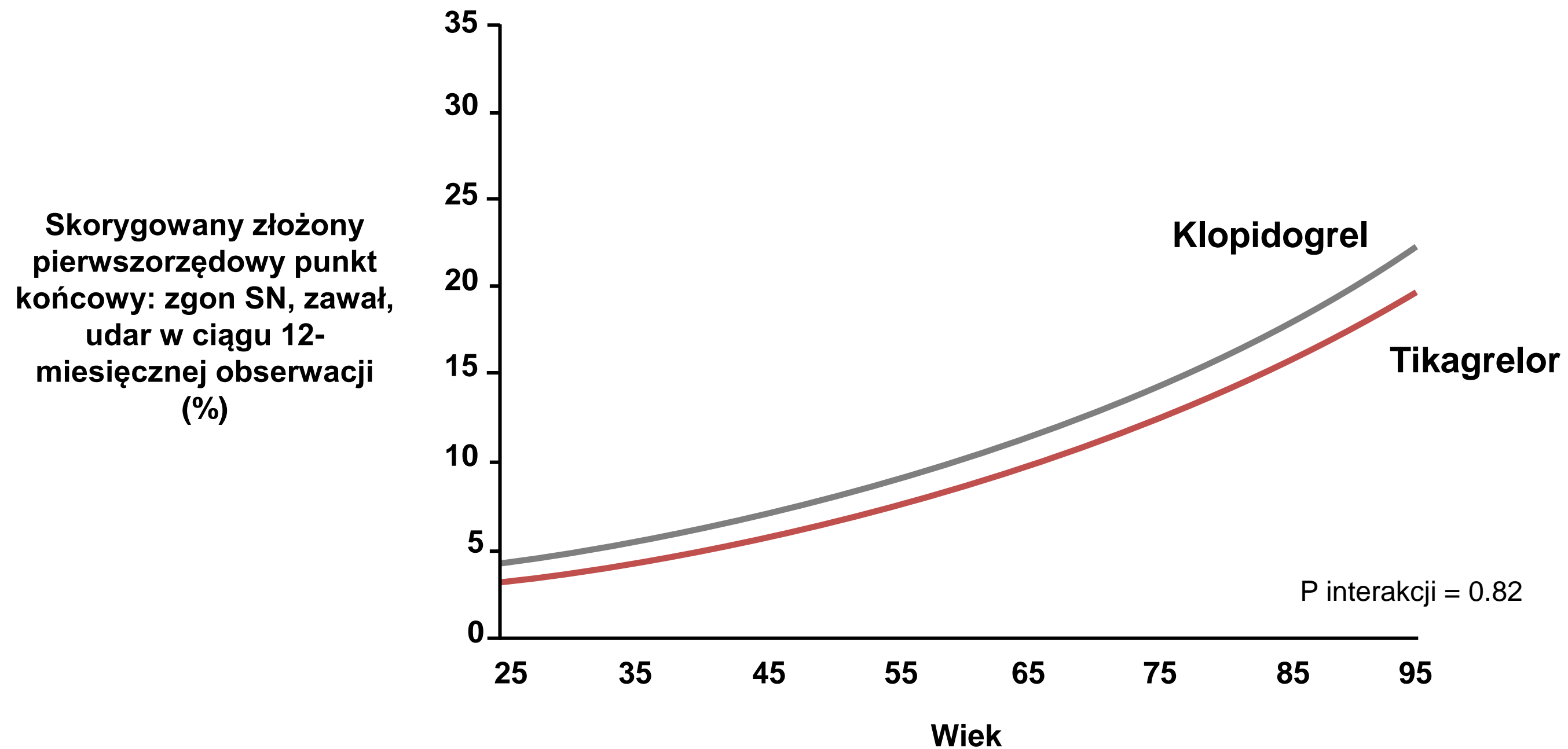
PLATO: podgrupa pacjentów starszych

- ❑ Spośród 18.622 pacjentów w badaniu PLATO 2.878 (**15,5%**) było **pacjentami starszymi**
- ❑ Pacjenci starsi byli zdefiniowani jako w wieku ≥ 75 lat
- ❑ Kilka znaczących różnic było obserwowanych u pacjentów starszych w stosunku do młodszych
 - Większy odsetek kobiet
 - Niższa waga
 - Zwiększona ilość czynników ryzyka sercowo naczyniowego i upośledzonej funkcji nerek
 - Bardziej prawdopodobna historia wcześniejszych zdarzeń niedokrwiennej lub rozpoznanej choroby sercowo naczyniowej
 - Pacjenci starsi rzadziej mieli rozpoznawane STEMI
- ❑ Plany postępowania na początku rozpoczętego leczenia rzadziej przewidywały strategię inwazyjną

Pacjenci starsi

Skuteczność

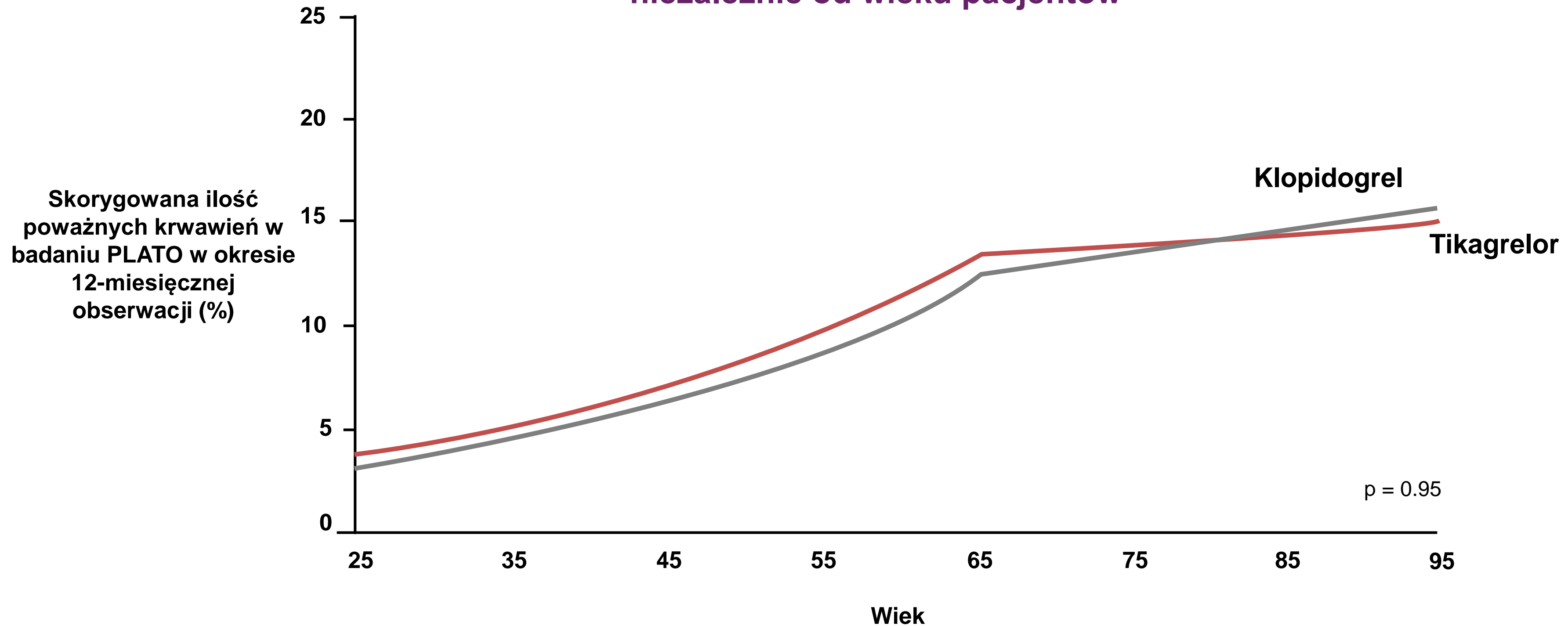
U starszych pacjentów z OZW korzyści z zastosowania tikagreloru w stosunku do kłopidogrelu były spójne z tymi, jakie obserwowano w całym badaniu PLATO, były niezależne od wieku pacjentów



Pacjenci starsi

Bezpieczeństwo

Poważne krwawienia występowały z podobną częstością w grupie tikagreloru i kłopidogrelu niezależnie od wieku pacjentów



Pacjenci starsi

Krwawienia w różnych grupach wiekowych

Poważne krwawienia występowały z podobną częstością w grupie tikagreloru i kłopidogrelu niezależnie od wieku pacjentów

Punkt końcowy	Ilość zdarzeń	Tikagrelor, K-M% (n=9.333)	Kłopidogrel, K-M% (n=9.291)	HR (95% CI)	Wartość p
Poważne krwawienia					
≥ 75 years old	341	14.2	13.5	1.02 (0.82–1.27)	0.89
< 75 years old	1545	11.2	10.8	1.04 (0.94–1.15)	
Poważne krwawienia niezwiązane z CABG					
≥ 75 years old	183	8.3	7.1	1.18 (0.87–1.59)	0.96
< 75 years old	482	3.9	3.2	1.19 (0.99–1.43)	

Pacjenci starsi

Krwawienia w różnych grupach wiekowych

Punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa	Ilość zdarzeń	Wiek <75 lat, K-M% (n=15,744)	Wiek ≥75 lat, K-M% (n=2878)	Skorygowany wskaźnik ryzyka (95% CI)
Poważne krwawienia	1.886	11.0	13.8	1.11 (0.97–1.26)
Krwawienia niezakończone zgonem	43	0.2	0.8	3.47 (1.83–6.54)
Krwawienia zagrażające życiu/ zakończone zgonem	968	5.6	7.1	1.00 (0.83–1.21)
Poważne krwawienia niezwiązane z CABG	665	3.5	7.7	1.90 (1.58–2.28)
Poważne krwawienia związane z CABG	1.272	7.8	6.7	0.77 (0.64–0.92)

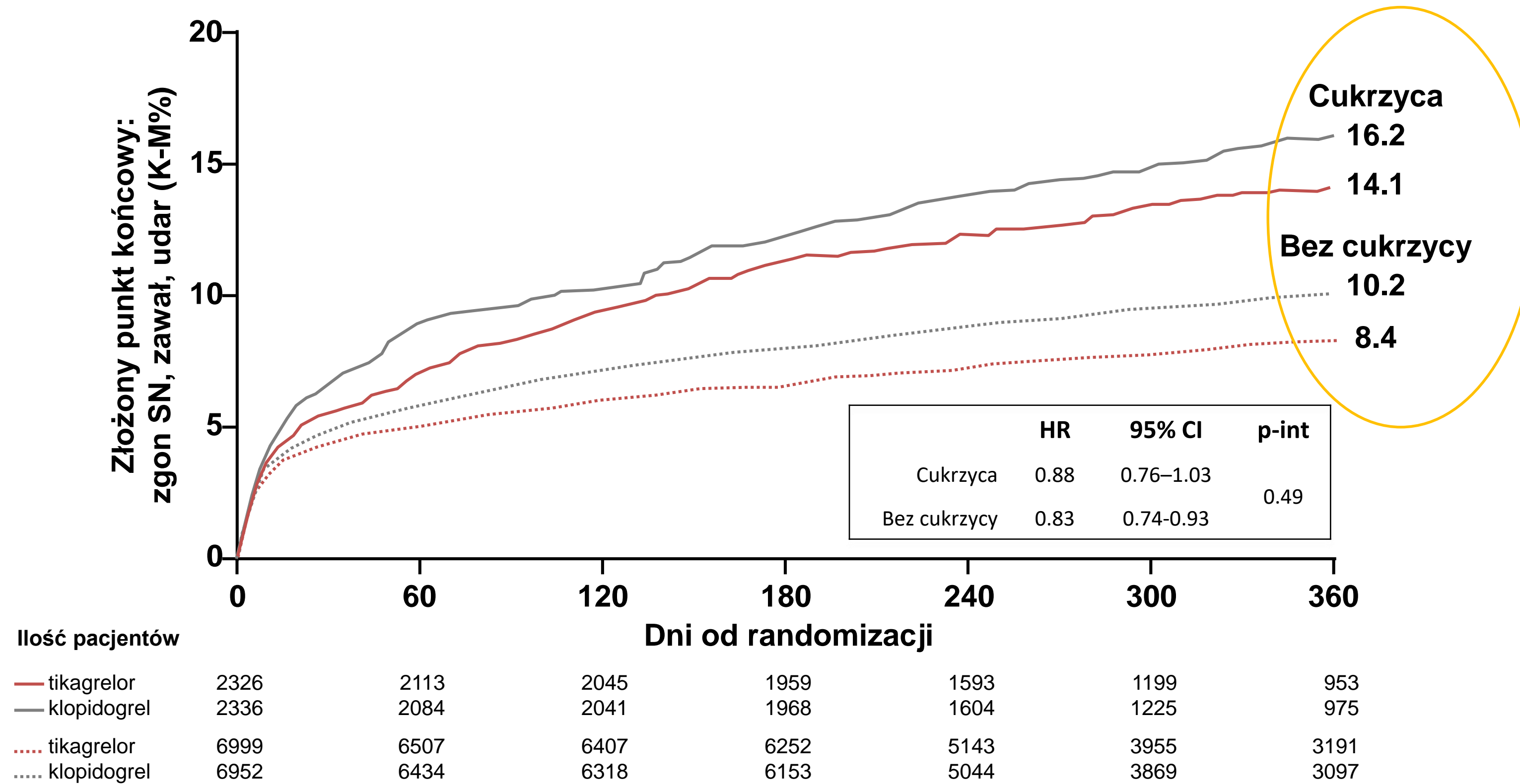
Pacjenci w podeszłym wieku byli bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia poważnego krwawienia niezwiązanego z CABG i krwawienia zakończonego zgonem zdefiniowanego przez PLATO w porównaniu do młodszej podgrupy, natomiast ryzyko poważnych krwawień związanych z CABG było u nich niższe



Pacjent z cukrzycą

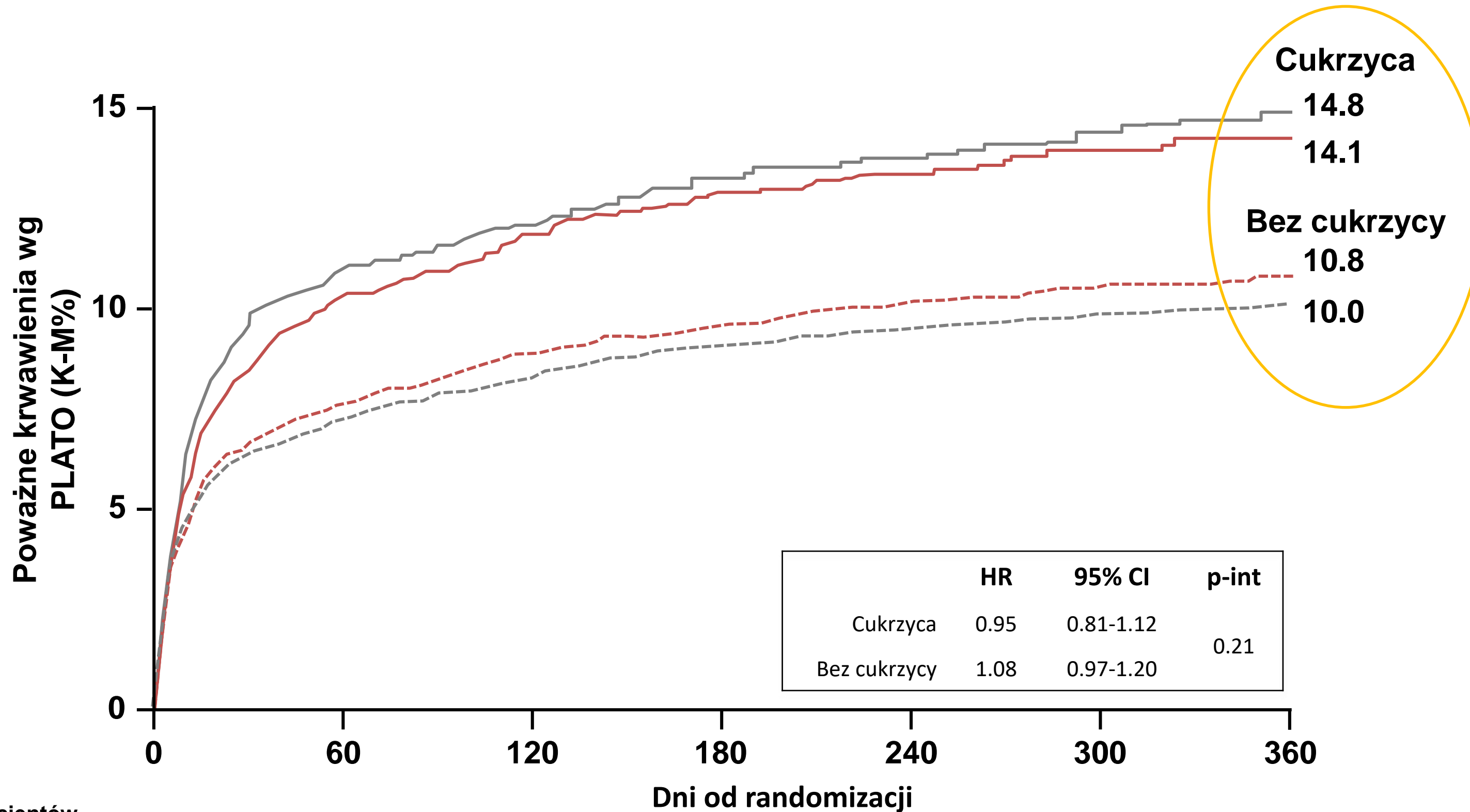
Pacjenci z cukrzycą subpopulacja

Skuteczność



Pacjenci z cukrzycą subpopulacja PLATO

Bezpieczeństwo



	HR	95% CI	p-int
Cukrzyca	0.95	0.81-1.12	0.21
Bez cukrzycy	1.08	0.97-1.20	

Ilość pacjentów		Dni od randomizacji						
		0	60	120	180	240	300	360
—	tikagrelor	2305	1718	1594	1510	1166	845	752
—	klopidoogrel	2316	1762	1654	1567	1232	895	806
- - -	tikagrelor	6928	5527	5231	5034	3962	2937	2681
- - -	klopidoogrel	6870	5543	5276	5103	3977	2946	2673



Pacjent z zaburzoną funkcją nerek

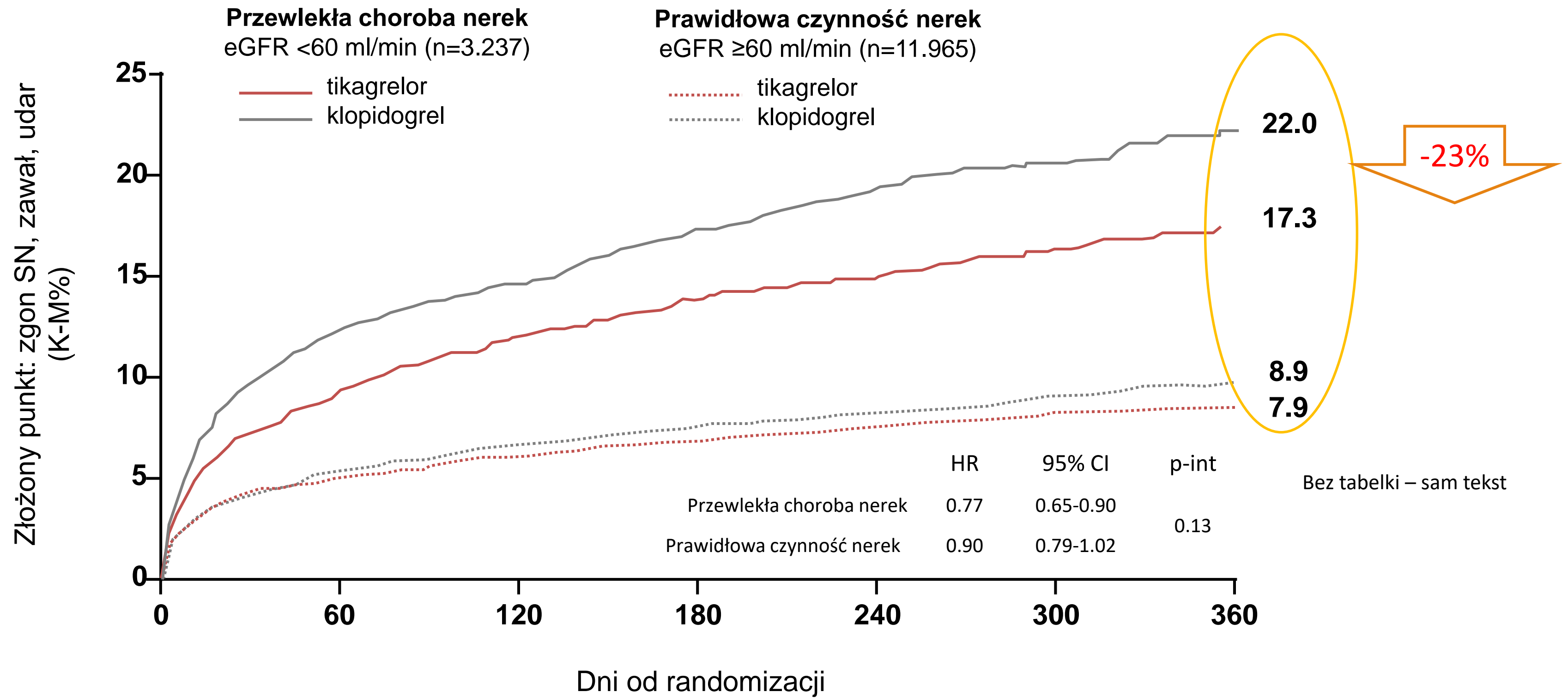
Ocena funkcji nerek u chorych w badaniu PLATO

- ❑ Do badania PLATO włączono 18.624 chorych z OZW¹
- ❑ Wyściowe stężenie kreatyniny w surowicy było znane u 15.202 chorych²
- ❑ Mediana klirensu kreatyniny wyniosła 80,3 ml/min²
- ❑ U 21% chorych (spośród 15.202, u których było znane stężenie kreatyniny w surowicy) klirens kreatyniny był mniejszy niż 60 ml/min²



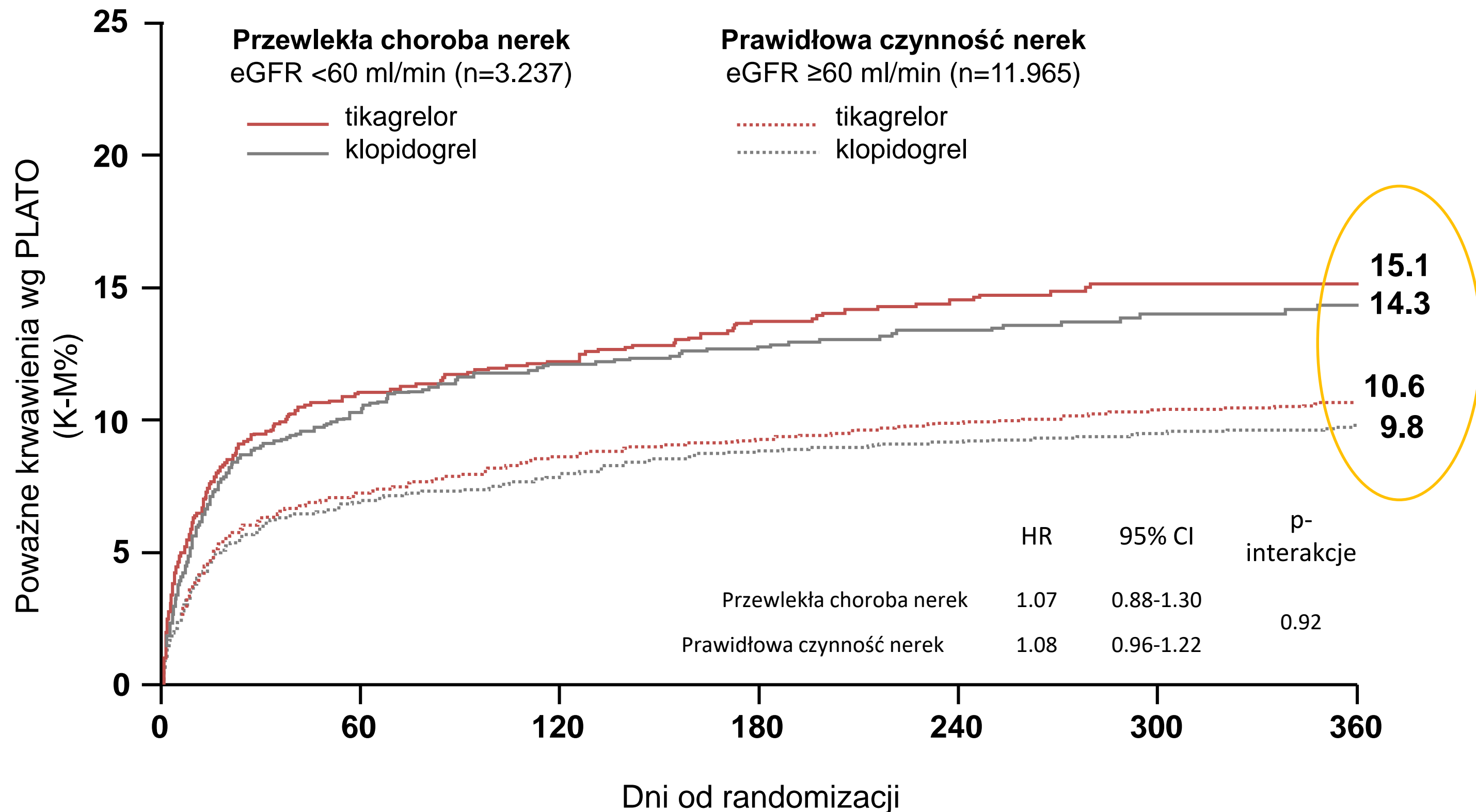
Pacjenci nefrologiczni

Skuteczność: tikagrelor wykazał mniejsze ryzyko złożonego punktu końcowego: zgonu SN, zawału, udaru vs kłopidogrel o 23%



Pacjenci nefrologiczni

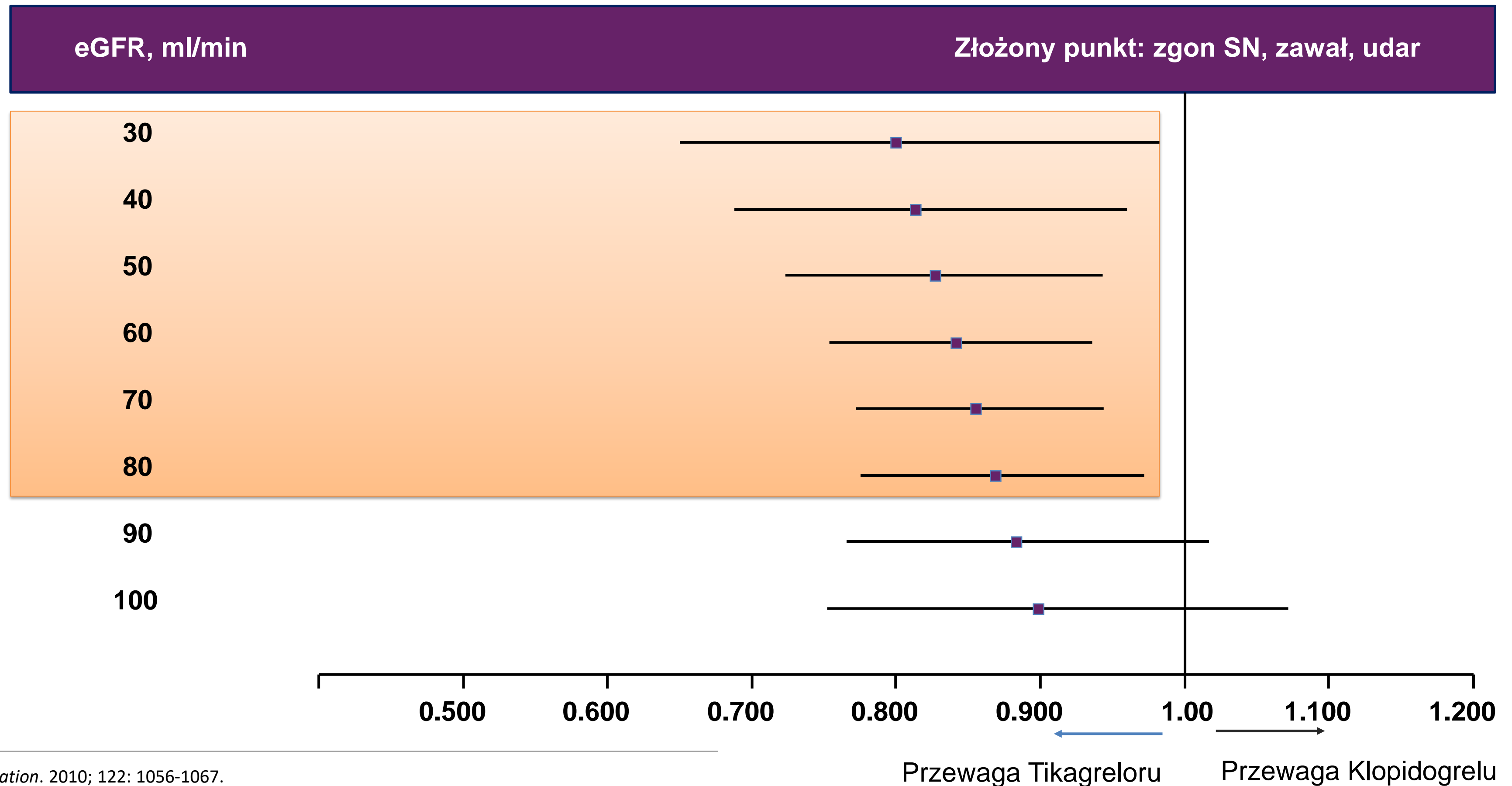
Bezpieczeństwo: stosując tikagrelor pacjenci nefrologiczni nie są narażeni na statystycznie wyższe ryzyko poważnych krwawień wg PLATO vs kłopidogrel



Populacja Nerkowa

skuteczność – wg eGFR jako punktu odcięcia

Tikagrelor wykazywał tym większą przewagę nad kłopidogrelem, im mniejszy był klirens kreatyniny





**Brilique niezależnie od przyjętej strategii
leczenia**

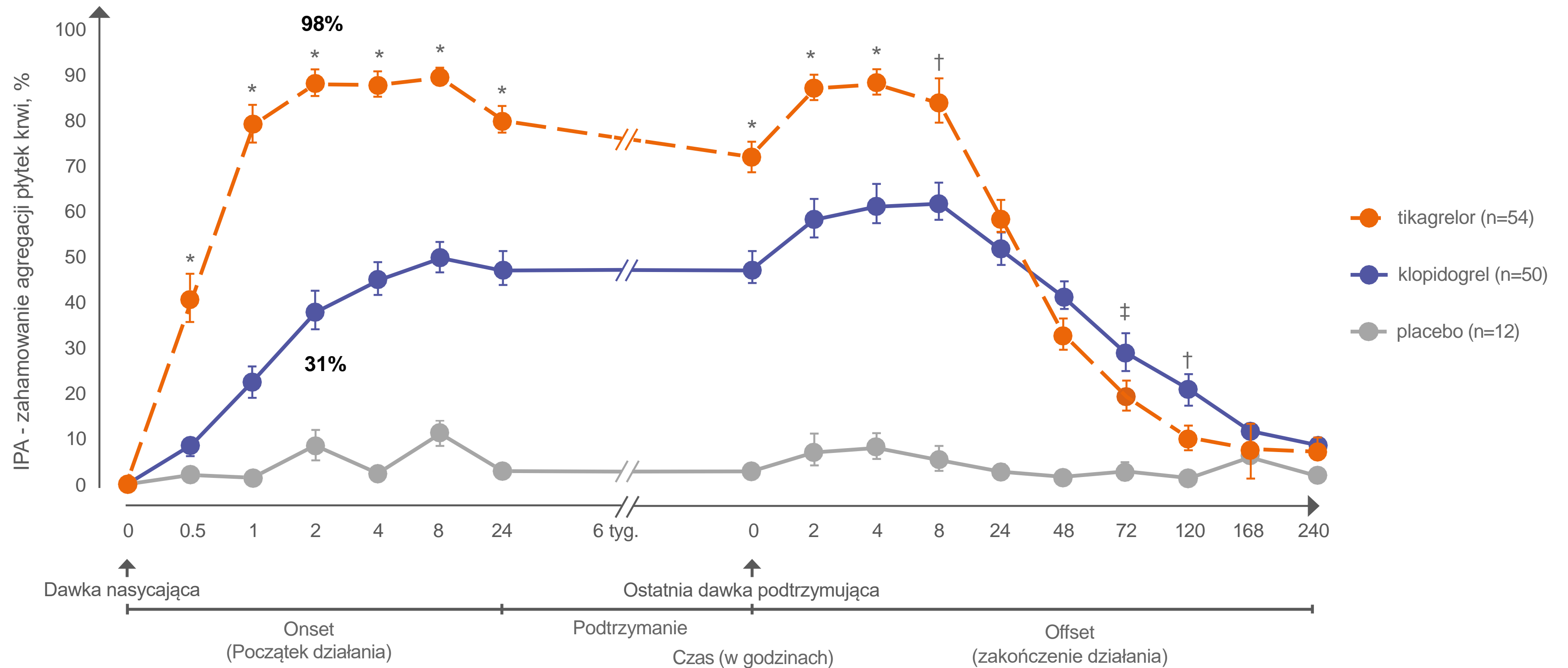
Wybór i czas podania inhibitora P2Y₁₂

WYTYCZNE ESC 2017 DOTYCZĄCE TERAPII DAPT

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW zaleca się tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, 90 mg 2x/dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, niezależnie od początkowej strategii leczenia, w tym także w przypadku pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem (których leczenie należy przerwać po rozpoczęciu stosowania tikagreloru), o ile nie występują przeciwwskazania.	I	B
U pacjentów z OZW poddawanych zabiegowi PCI zaleca się prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, 10 mg na dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora P2Y ₁₂ , u których stwierdzono OZW bez uniesienia odcinka ST lub początkowo leczony zachowawczo STEMI, jeśli ustalono wskazanie do zabiegu PCI, a także u pacjentów ze STEMI poddawanych natychmiastowemu zabiegowi cewnikowania tętnic wieńcowych, chyba że występuje wysokie ryzyko krwawienia zagrażającego życiu lub inne przeciwwskazania.	I	B

ONSET/OFFSET:

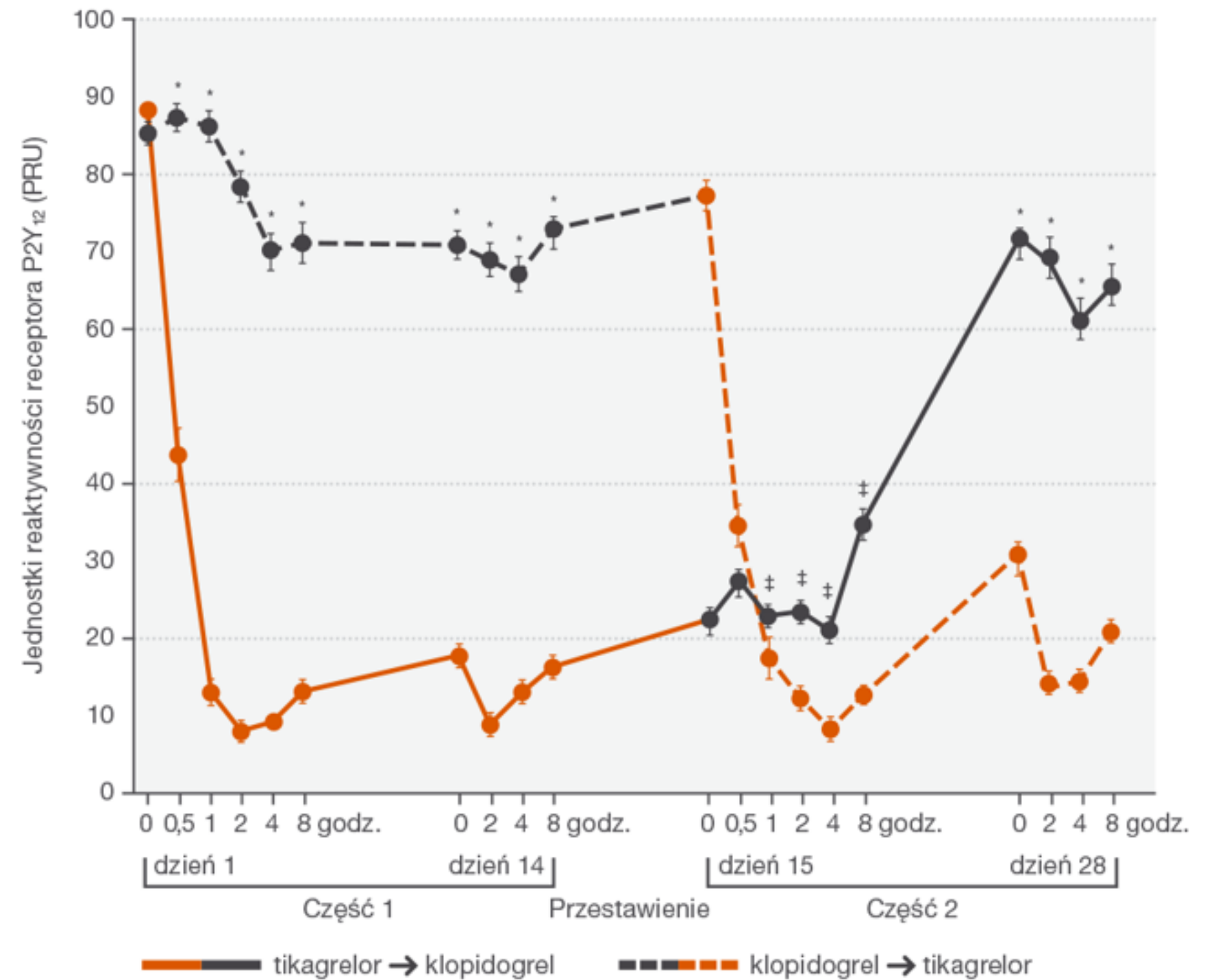
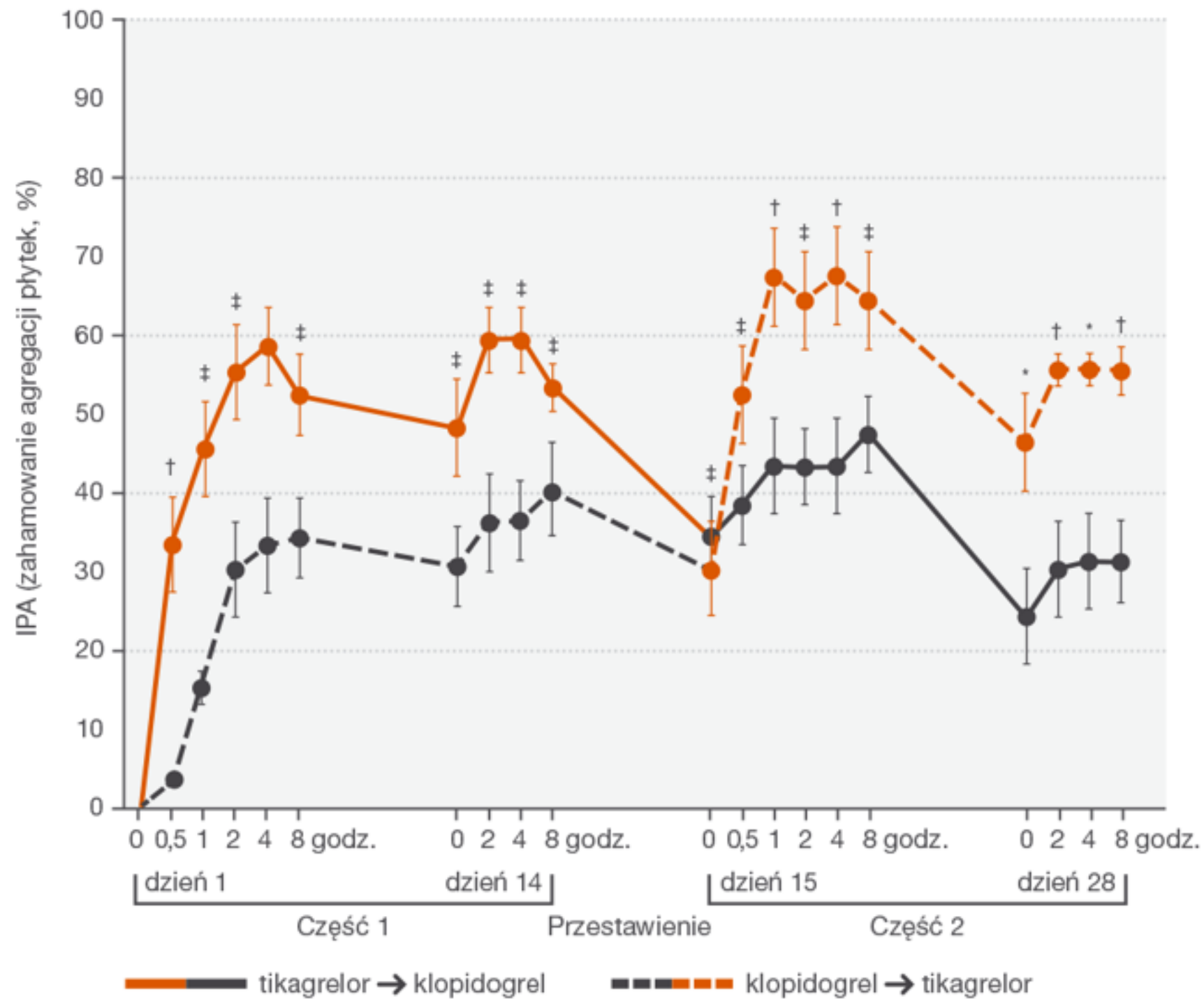
Brilique® szybciej i mocniej blokuje agregację płytek krwi niż kłopidogrel



W porównaniu z pacjentami otrzymującymi **kłopidogrel**, w czasie 2 godzin od podania dawki nasycającej u większego odsetka pacjentów przyjmujących **tikagrelor** obserwowano zahamowanie agregacji płytek >50% (**98% vs 31%**)

* p<0,0001, † p<0,005, ‡ p<0,05, tikagrelor vs kłopidogrel
Gurbel PA i wsp. Circulation. 2009; 120: 2577-2585.

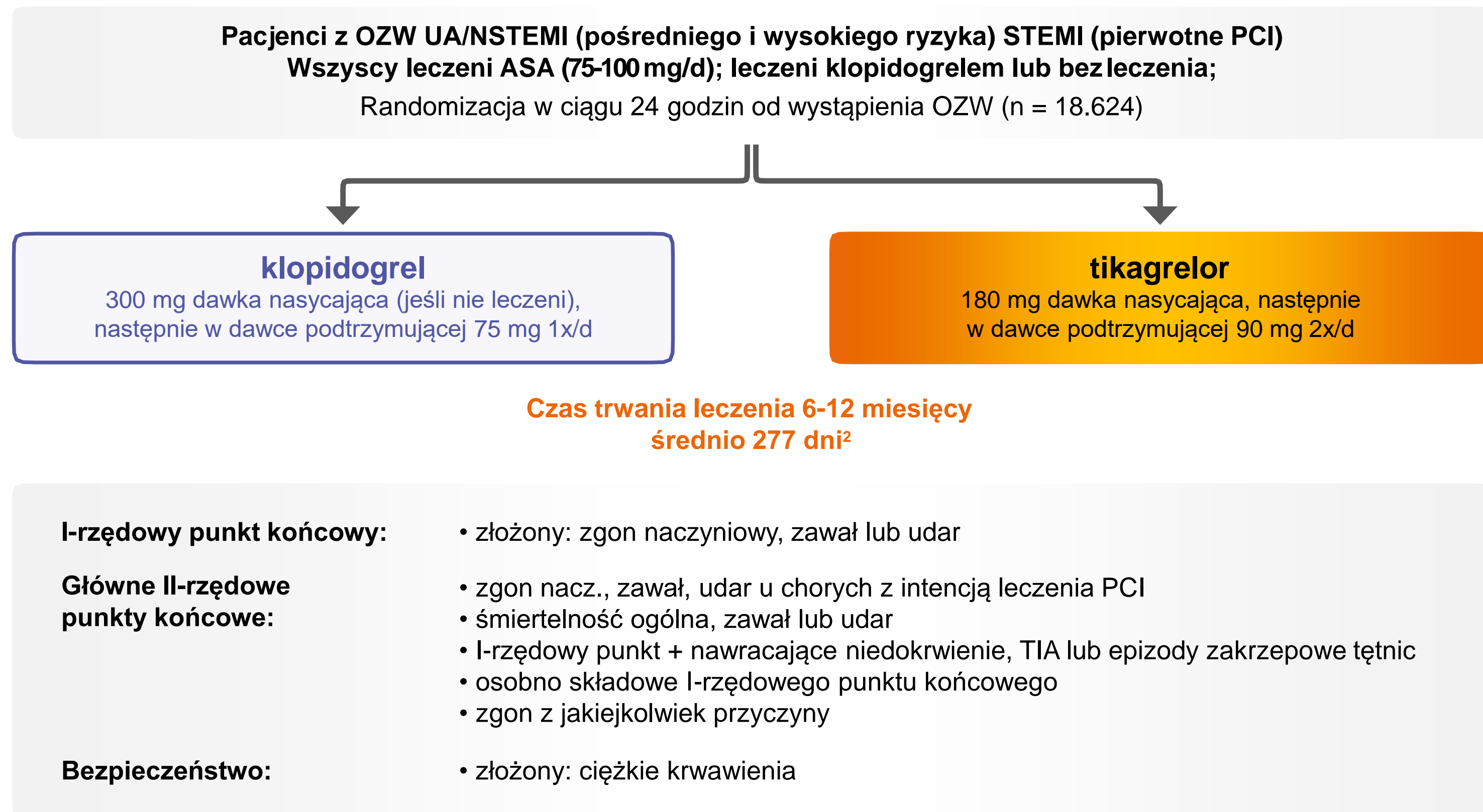
Zmiana terapii z klopidoogrelu na BRILIQUE® skutkuje zwiększeniem hamowania agregacji płytek również u pacjentów nie odpowiadających na klopidoogrel



* p < 0,0001, † p < 0,001, ‡ p < 0,05

W badaniu RESPOND zmiana z klopidoogrelu na tikagrelor po 14 dniach leczenia skutkowała zwiększeniem hamowania z 40 do ok. 70%

PLATO – schemat badania



PLATO – stosowanie danego leku

46% pacjentów stosujących uprzednio klopidoogrel przestawiono na tikagrelor¹

Tikagrelor jest jedynym inhibitorem P2Y₁₂, którego skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono w badaniu randomizowanym również po przestawieniu z innego inhibitora P2Y₁₂^{1,2,3}

Stosowanie leku	Tikagrelor (n=9333)	Klopidoogrel (n=9291)	Wartość p
Rozpoczęcie leczenia z randomizacją, mediana w godz.			
Opóźnienie od pojawienia się bólu	11.3	11.3	0.89
Opóźnienie od rozpoczęcia hospitalizacji	4.9	5.3	0.75
Zgodność z randomizowanym leczeniem, n (%)			
Przedwczesne odstawienie badanego leku	2.186 (23)	1.999 (22)	0.002
Badacz ocenił zgodność (compliance) ^a	7.724 (83)	7.697 (83)	0.89
Rozpoczęcie leczenia klopidoogrelem, n (%)			
Stosowanie klopidoogrelu w szpitalu przed randomizacją	4.293 (46)	4.282 (46)	0.91

^a Compliance pacjenta był zgodny, jeśli >80% badanego leku było stosowane pomiędzy kontrolnymi wizytami

1. Wallentin L et al. N Engl J Med. 2009;361:1045-1057. 2. Yusuf S i wsp. N Engl J Med 2001; 345: 494-502. 3. Wiviott SD i wsp. N Engl J Med 2007; 357: 2001-2015.

PLATO: Brilique redukuje ryzyko zgonów SN w całej populacji pacjentów z OZW o 21% vs klopidoogrel w ciągu 12 miesięcy trwania terapii

Wszyscy pacjenci*	tikagrelor (n=9333)	klopidoogrel (n=9291)	HR dla tikagreloru (95% CI)	Wartość p†
Pierwszorzędowy punkt końcowy, n (%/rok)				
Zgon serc.-nacz. + zawał + udar	864 (9,8)	1.014 (11,7)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Drugorzędowe punkty końcowe, n (%/rok)				
Zgon + zawał + udar	901 (10,2)	1.065 (12,3)	0,84 (0,77-0,92)	<0,001
Zgon serc.-nacz. + zawał + udar + ciężka nawr. ischemia + nawr. ischemia + TIA + zakrzep tętnic	1.290 (14,6)	1.456 (16,7)	0,88 (0,81-0,95)	<0,001
Zawał serca	504 (5,8)	593 (6,9)	0,84 (0,75-0,95)	0,005
Zgon serc.-nacz.	353 (4,0)	442 (5,1)	0,79 (0,69-0,91)	0,001
Udar	125 (1,5)	106 (1,3)	1,17 (0,91-1,52)	0,22
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	399 (4,5)	506 (5,9)	0,78 (0,69-0,89)	<0,001

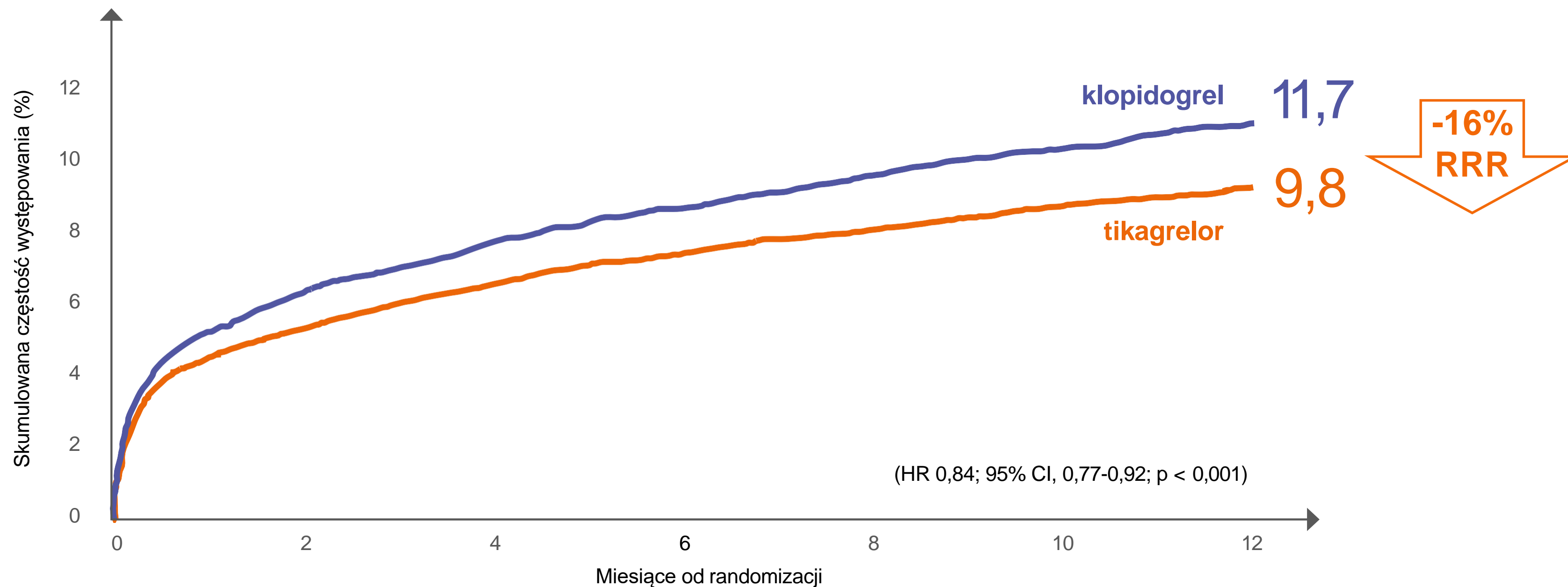
- 21%

* Wartości % oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dla 12-miesięcznego okresu obserwacji. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny był testowany przeprowadzeniu analizy wpływu na częstość udarów, który okazał się nieznamienny statystycznie, tak więc wynik dla wpływu na śmiertelność całkowitą powinien być uznany za znamienny nominalnie.

† Analiza regresji Cox-a.

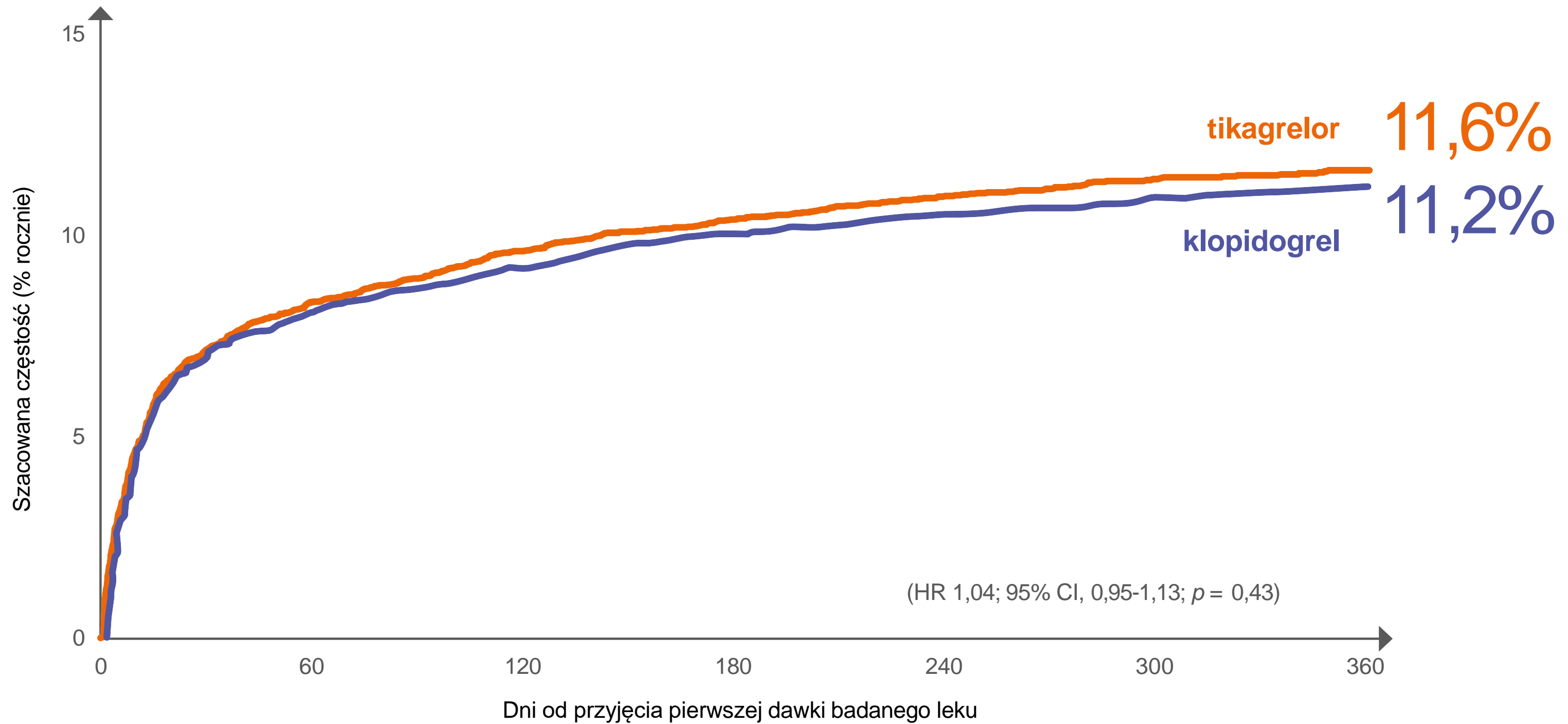
PLATO: pierwszorzędowy punkt końcowy:

Szacowany czas do wystąpienia zdarzenia (łącznie zgony serc.-nacz., zawał i udar)



tikagrelor	9333	8628	8460	8219	6743	5161	4147
klopidogrel	9291	8521	8362	8124	6650	5096	4047

PLATO: Czas do wystąpienia ciężkiego krwawienia: I-rzędowy punkt oceny bezpieczeństwa*



tikagrelor	9235	7246	6826	6545	5129	3783	3433
klopidogrel	9186	7305	6930	6670	5209	3841	3479

* W obu grupach stosowano aspirynę.
Zaadaptowano na podstawie: Wallentin L i wsp. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.

Wybór i czas podania inhibitora P2Y₁₂

WYTYCZNE ESC 2017 DOTYCZĄCE TERAPII DAPT

Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW zaleca się tikagrelor (dawka nasycająca 180 mg, 90 mg 2x/dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym, niezależnie od początkowej strategii leczenia, w tym także w przypadku pacjentów leczonych wcześniej kłopidogrelem (których leczenie należy przerwać po rozpoczęciu stosowania tikagreloru), o ile nie występują przeciwwskazania.	I	B
U pacjentów z OZW poddawanych zabiegowi PCI zaleca się prasugrel (dawka nasycająca 60 mg, 10 mg na dobę) stosowany jednocześnie z kwasem acetylosalicylowym w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej inhibitora P2Y ₁₂ , u których stwierdzono OZW bez uniesienia odcinka ST lub początkowo leczeni zachowawczo STEMI, jeśli ustalono wskazanie do zabiegu PCI, a także u pacjentów ze STEMI poddawanych natychmiastowemu zabiegowi cewnikowania tętnic wieńcowych, chyba że występuje wysokie ryzyko krwawienia zagrażającego życiu lub inne przeciwwskazania.	I	B

Czas trwania dwulekowej terapii przeciwplatekowej u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym leczonych zachowawczo

WYTYCZNE ESC 2017 DOTYCZĄCE TERAPII DAPT

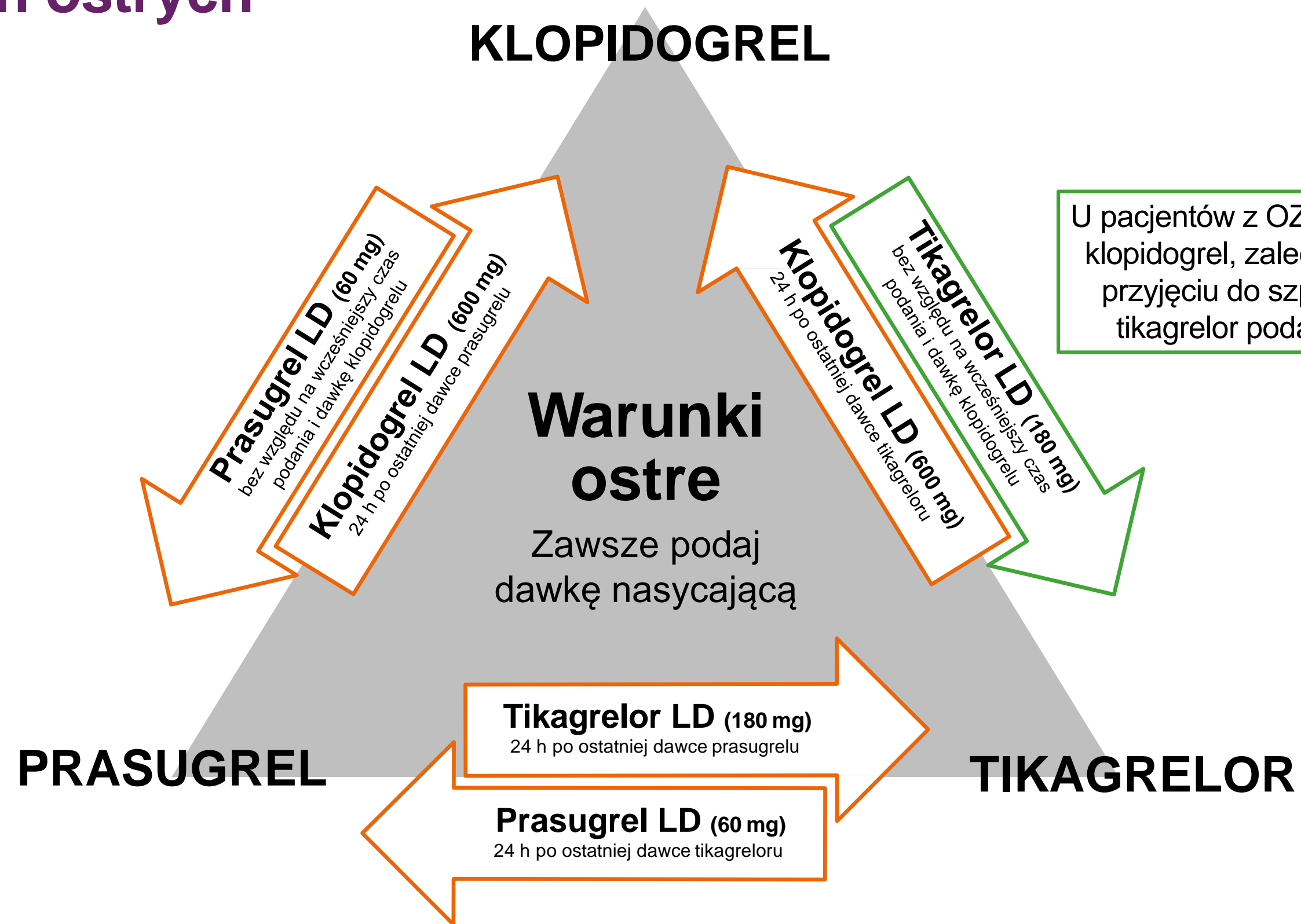
Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW leczonych wyłącznie zachowawczo i otrzymujących terapię DAPT zaleca się kontynuację leczenia inhibitorem P2Y ₁₂ (tikagrelorem lub kłopidogrelem) przez 12 miesięcy.	I	A
Zaleca się stosowanie tikagreloru zamiast kłopidogrelu, chyba że ryzyko krwawienia przeważa nad potencjalnymi korzyściami dotyczącymi epizodów niedokrwienych.	I	B
U pacjentów z OZW leczonych zachowawczo, narażonych na wysokie ryzyko krwawienia (np. PRECISE DAPT ≥25), należy rozważyć stosowanie terapii DAPT przez co najmniej 1 miesiąc.	Ila	C

Zamiana jednego doustnego inhibitora P2Y₁₂ na inny

WYTYCZNE ESC 2017 DOTYCZĄCE TERAPII DAPT

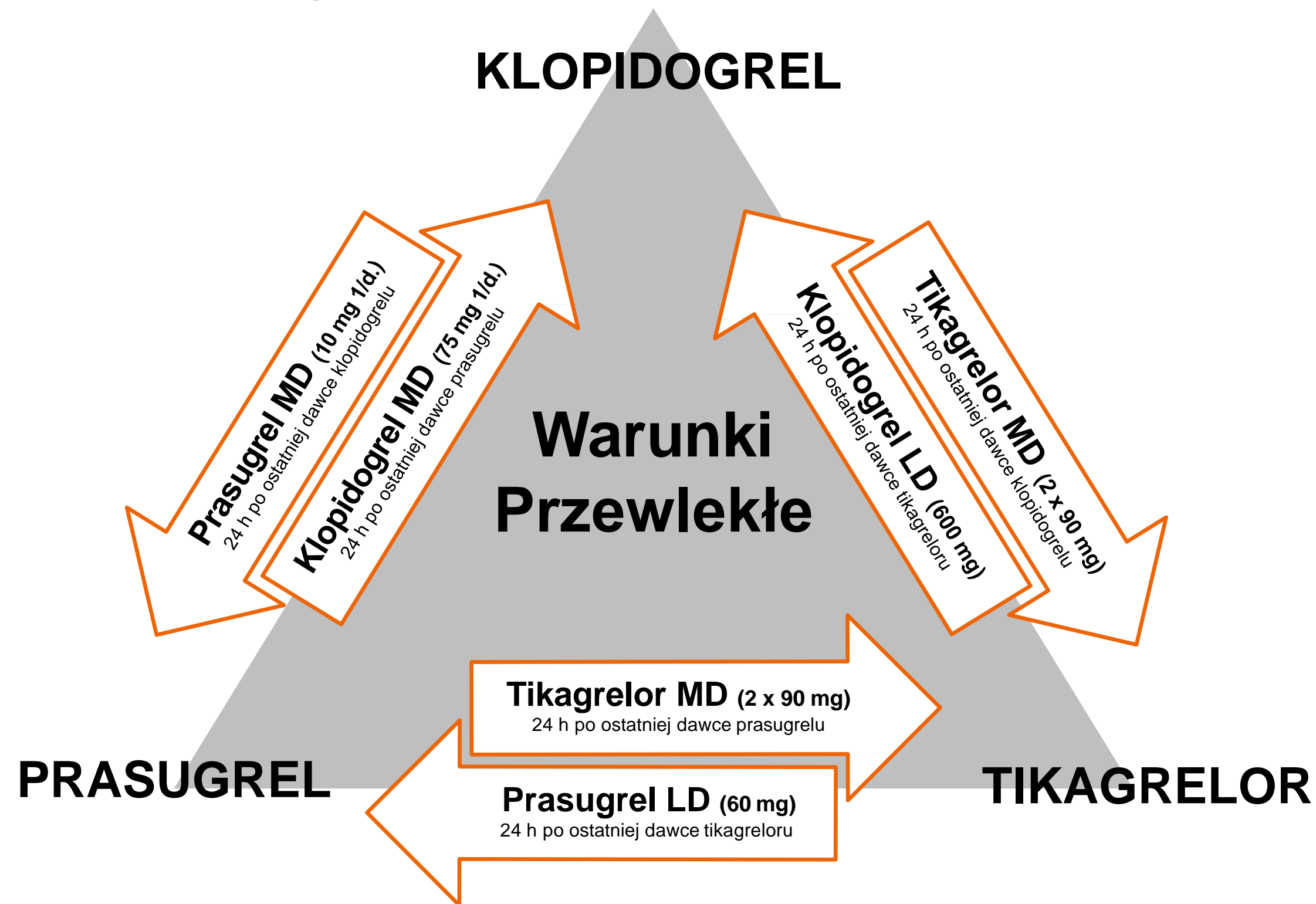
Zalecenia	Klasa	Poziom
U pacjentów z OZW, którzy byli wcześniej leczeni klopidogrelem, przejście z klopidogrelu na tikagrelor jest zalecane wcześnie po przyjęciu do szpitala, z podaniem dawki nasycającej 180 mg niezależnie od czasu podania i dawki nasycającej klopidogrelu, chyba że istnieją przeciwwskazania do podania tikagreloru.	I	B
Dodatkową zamianę jednego doustnego inhibitora P2Y ₁₂ na inny można rozważyć w przypadkach działań niepożądanych / nietolerancji leków, zgodnie z proponowanymi algorytmami.	IIb	C

Algorytm zmiany leczenia w obrębie antagonistów P2Y₁₂ w warunkach ostrych



LD (*loading dose*) – dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*) – dawka podtrzymująca. Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony – klasa I; pomarańczowy – klasa IIb). Zielona strzałka skierowana z klopidogrelu do tikagreloru wskazuje jedyny algorytm zamiany leczenia, dla którego dostępne są dane pochodzące od pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) dla wszystkich innych algorytmów zmiany leczenia. Ostre warunki oznaczają zmianę leczenia w trakcie hospitalizacji.

Algorytm zmiany leczenia w obrębie antagonistów P2Y₁₂ w warunkach przewlekłych



LD (*loading dose*) – dawka nasycająca; MD (*maintenance dose*) – dawka podtrzymująca. Kolory odnoszą się do klas zaleceń ESC (zielony – klasa I; pomarańczowy – klasa IIb). Zielona strzałka skierowana z klopidogrelu do tikagreloru wskazuje jedyny algorytm zamiany leczenia, dla którego dostępne są dane pochodzące od pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi. Nie ma danych dotyczących wyników leczenia (strzałki pomarańczowe) dla wszystkich pozostałych algorytmów zamiany leczenia.

Wytyczne ESC DAPT zalecają stosowanie BRILIQUE® u pacjentów z OZW bez względu na początkową strategię leczenia

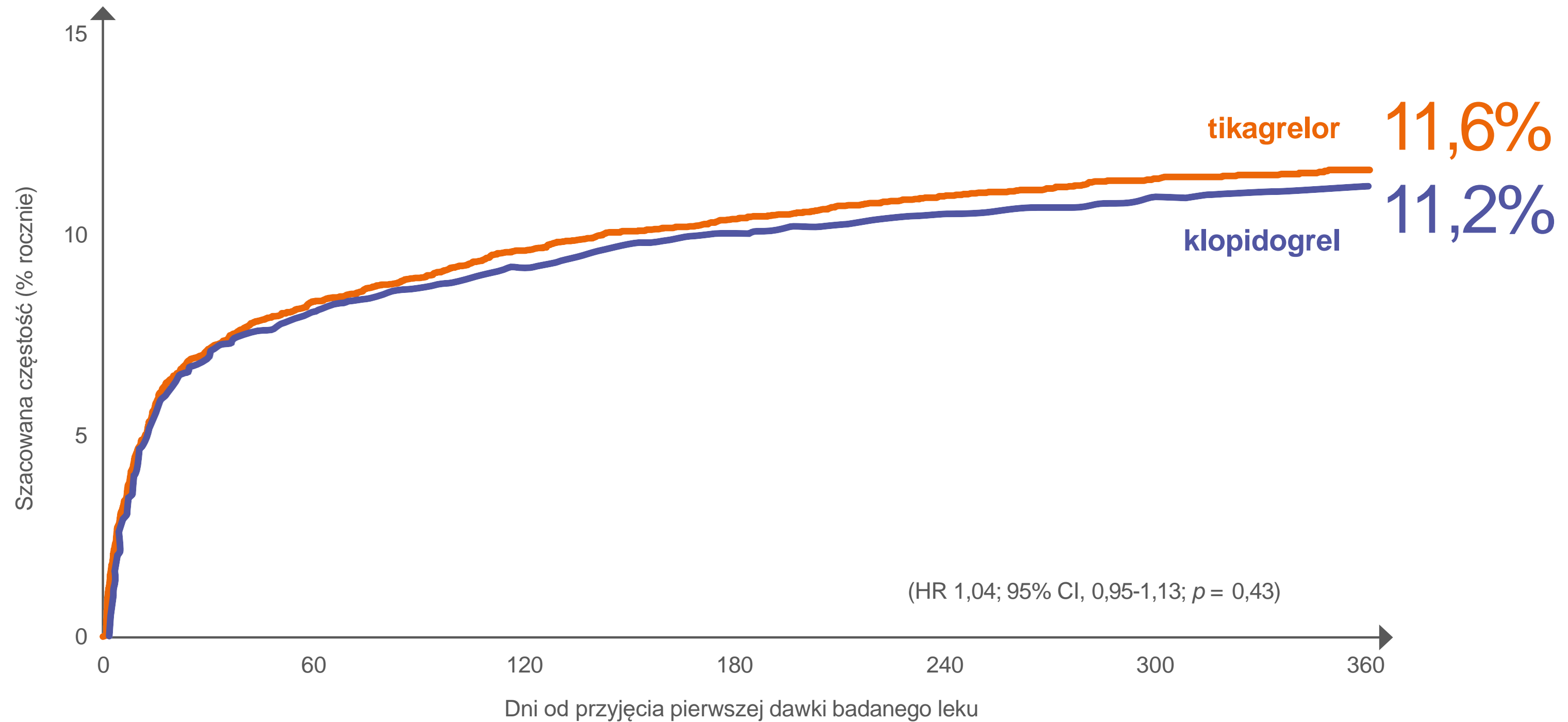
Zalecenia dotyczące wyboru i czasu stosowania antagonisty P2Y ₁₂	Klasa	Poziom
U pacjentów z ACS, bez względu na początkową strategię leczenia, zaleca się zastosowanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy dziennie) w połączeniu z ASA, jeśli nie ma przeciwwskazań. Zalecenie to dotyczy również chorych leczonych początkowo kłopidogrelem (który należy odstawić w momencie rozpoczęcia podawania tikagreloru)	I	B
U pacjentów z NSTEMI-ACS poddawanych leczeniu inwazyjnemu należy jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania rozważyć zastosowanie tikagreloru (dawka nasycająca 180 mg, następnie 90 mg dwa razy dziennie) lub kłopidogrelu (dawka nasycająca 600 mg, następnie 75 mg dziennie), jeśli nie ma możliwości włączenia tikagreloru	IIa	C
Zmiana leczenia między doustnymi antagonistami P2Y ₁₂	Klasa	Poziom
U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym, którzy przyjmowali wcześniej kłopidogrel, zaleca się we wczesnym okresie po przyjęciu do szpitala zamianę kłopidogrelu na tikagrelor podany w dawce nasycającej 180 mg, bez względu na czas przyjęcia i dawkę nasycającą kłopidogrelu, chyba że występują przeciwwskazania do zastosowania tikagreloru	I	B
Czas trwania podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (ACS) leczonych za pomocą przezskórnej interwencji wieńcowej	Klasa	Poziom
U pacjentów z ACS, leczonych za pomocą angioplastyki wieńcowej z implantacją stentu, zaleca się stosowanie DAPT składającej się z antagonisty P2Y₁₂ w połączeniu z ASA przez 12 miesięcy , chyba że istnieją przeciwwskazania, takie jak nadmierne ryzyko krwawienia (np. w skali PRECISE-DAPT ≥ 25)	I	A
DAPT u pacjentów z OZW leczonych zachowawczo	Klasa	Poziom
U pacjentów z ACS, którzy są leczeni tylko zachowawczo i stosują DAPT, zaleca się kontynuowanie przyjmowania antagonisty P2Y₁₂ (tikagreloru lub kłopidogrelu) przez 12 miesięcy	I	A
Tikagrelor jest bardziej zalecany niż kłopidogrel , chyba że ryzyko krwawienia przewyższa potencjalne korzyści w zakresie redukcji ryzyka niedokrwienego	I	B



Bezpieczeństwo terapii

PLATO: Czas do wystąpienia ciężkiego krwawienia: I-rzędowy punkt oceny bezpieczeństwa*

Brak różnic w poważnych krwawieniach pomiędzy tikagrelorem a kłopidogrelem

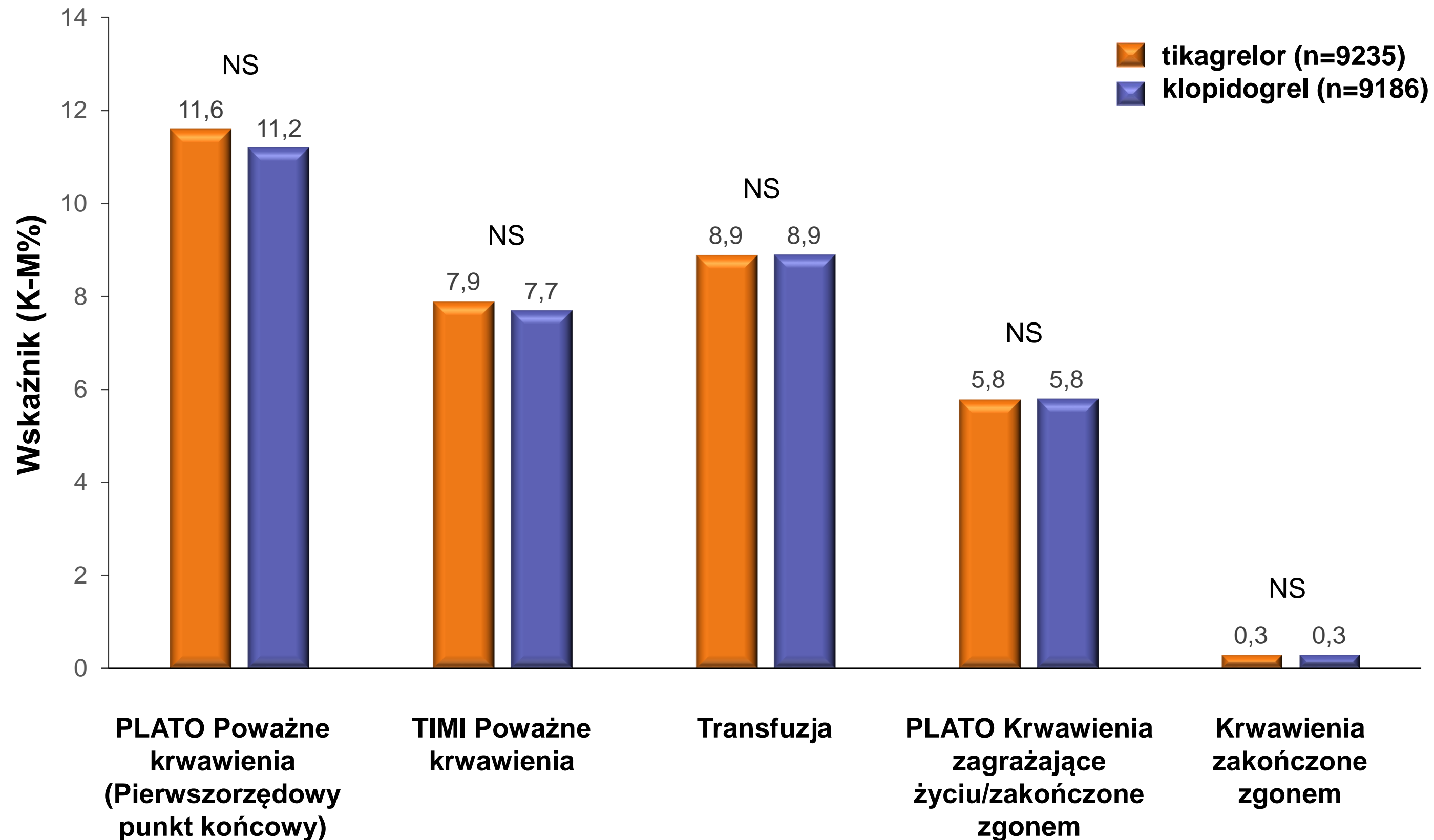


tikagrelor	9235	7246	6826	6545	5129	3783	3433
kłopidogrel	9186	7305	6930	6670	5209	3841	3479

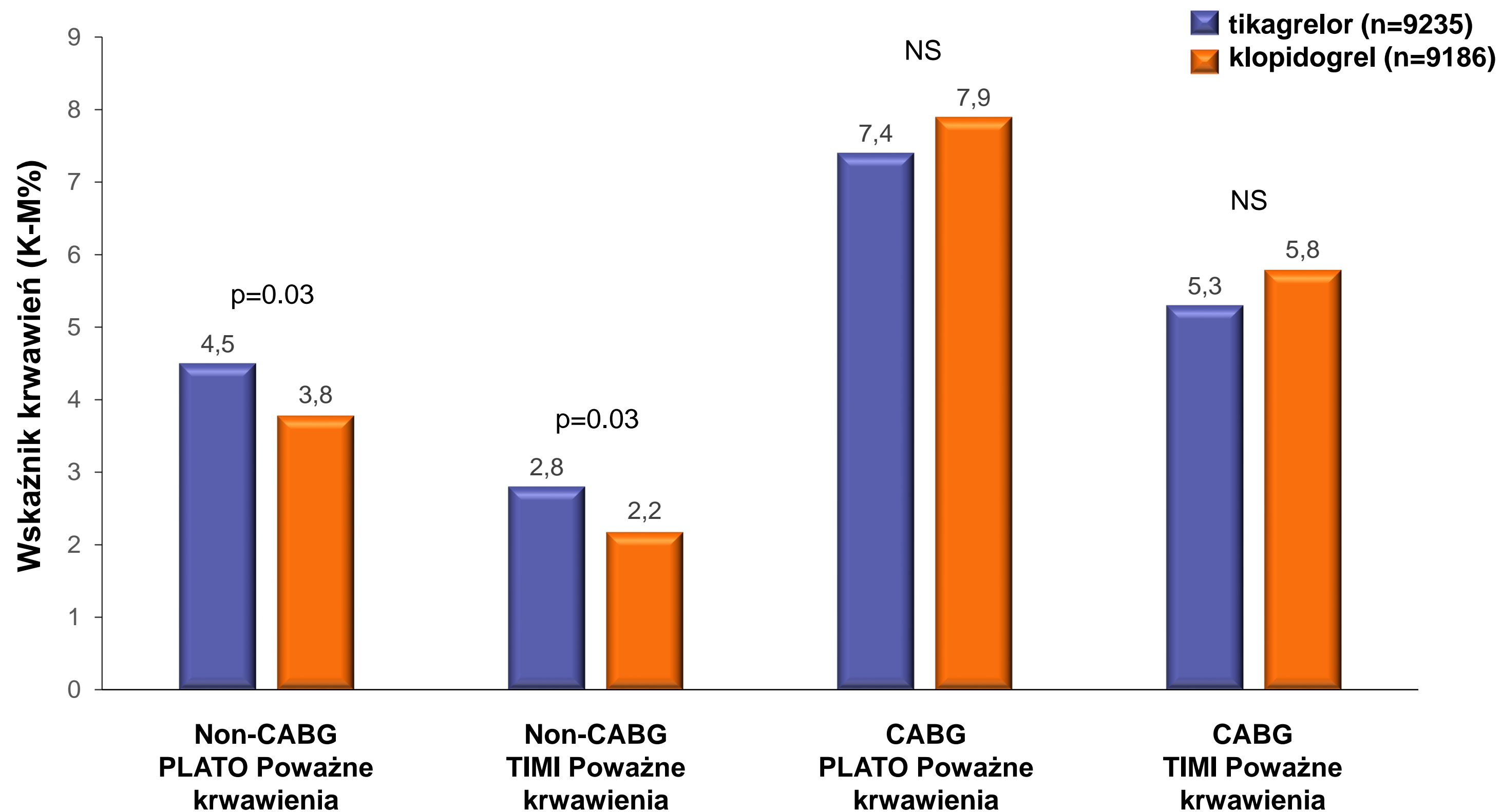
* W obu grupach stosowano aspirynę.
Zaadaptowano na podstawie: Wallentin L i wsp. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.

Krwawienia 12 miesięcy PLATO

Brak różnic w krwawieniach prowadzących do transfuzji i krwawieniach zakończonych zgonem pomiędzy tikagrelorem a kłopidogrelem



Non-CABG i CABG poważne krwawienia - 12 miesięcy terapii



Podsumowanie punktów końcowych dotyczących krwawienia

PLATO¹

Brak różnicy w poważnych krwawieniach
Brak różnic w krwawieniach prowadzących do zgonu

Punkt końcowy	Tikagrelor (n=9.235) n (%)	Klopidogrel (n=9.186) n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy				
Poważne krwawienie wg PLATO	961 (11,6)	929 (11,2)	1,04 (0,95–1,13)	0,43
Poważne krwawienie wg TIMI	657 (7,9)	638 (7,7)	1,03 (0,93–1,15)	0,57
Krwawienie wymagające RBCT	818 (8,9)	809 (8,9)	1,00 (0,91–1,11)	0,96
Krwawienie prowadzące do zgonu	20 (0,3)	23 (0,3)	0,87 (0,48–1,59)	0,66
Krwawienie śródczaszkowe	26 (0,3)	14 (0,2)	1,87 (0,98–3,58)	0,06
Prowadzące do zgonu	11 (0,1)	1 (0,01)	N.p.	0,02
Drugorzędowe				
Poważne krwawienie niezwiązane z CABG ^a	362 (4,5)	306 (3,8)	1,19 (1,02–1,38)	0,03
Poważne krwawienie związane z CABG ^a	619 (7,4)	654 (7,9)	0,95 (0,85–1,06)	0,32
Poważne lub niewielkie krwawienie ^a	1.339 (16,1)	1.215 (14,6)	1,11 (1,03–1,20)	0,008

TRITON-TIMI 38²

32% wzrost poważnych krwawień niezwiązanych z CABG
4 - krotny wzrost krwawień prowadzących do zgonu
45% wzrost poważnych krwawień

Punkt końcowy	Prasugrel (n=6.741) n (%)	Klopidogrel (n=6.716) n (%)	HR (95% CI)	Wartość p
Pierwszorzędowy				
Poważne krwawienie wg TIMI niezwiązane z CABG	146 (2,4)	111 (1,8)	1,32 (1,03–1,68)	0,03
Związane z instrumentarium	45 (0,7)	38 (0,6)	1,18 (0,77–1,82)	0,45
Krwawienie prowadzące do zgonu	21 (0,4)	5 (0,1)	4,19 (1,58–11,11)	0,002
Krwawienie śródczaszkowe	19 (0,3)	17 (0,3)	1,12 (0,58–2,15)	0,74
Drugorzędowe				
Poważne krwawienie wg TIMI związane z CABG	24 (13,4)	6 (3,2)	4,73 (1,90–11,82)	<0,001
Krwawienie wymagające RBCT	244 (4,0)	182 (3,0)	1,34 (1,11–1,63)	<0,001
Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	303 (5,0)	231 (3,8)	1,31 (1,11–1,56)	0,002

^aKryteria badania PLATO; podobne wyniki zaobserwowano przy wykorzystaniu kryteriów TIMI.

CABG = zabieg pomostowania tętnic wieńcowych; HR = współczynnik ryzyka; N.p. = nie podano; OZW = ostry zespół wieńcowy; PLATO = badanie oceniające hamowanie płytek krwi i wyniki u pacjentów; RBCT = przetoczenie krwinek czerwonych; TIMI = tromboliza w zawale mięśnia sercowego; TRITON-TIMI 38 = badanie oceniające poprawę wyników leczenia dzięki optymalizacji hamowania płytek krwi z wykorzystaniem prasugrelu – tromboliza w zawale mięśnia sercowego.

1. Wallentin L. i wsp. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057; 2. Wiviott S. D. i wsp. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–2015.

Wykazano w badaniu PLATO, że tikagrelor nie zwiększa ryzyka śmiertelnego krwawienia vs kłopidogrel w okresie do 12 miesięcy;

w badaniu TRITON-TIMI wykazano, że prasugrel zwiększa ryzyko śmiertelnego krwawienia vs kłopidogrel

	Tikagrelor ^{a,1} w porównaniu z kłopidogrelem	Prasugrel ^{b,2} w porównaniu z kłopidogrelem
Poważne krwawienie niezwiązane z CABG	↑	↑
Poważne krwawienie związane z CABG	→	↑
Śmiertelne krwawienie (ogółem)	→	↑
Krwawienie śródczaszkowe	→	→
Prowadzące do zgonu	↑	N.p.
Nieprowadzące do zgonu	→	N.p.

↑: wzrost ryzyka w porównaniu z kłopidogrelem






→: bez wzrostu ryzyka w porównaniu z kłopidogrelem

^aOgólne ryzyko poważnego krwawienia nie zwiększało się w przypadku tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem (poważne krwawienie wg PLATO: 11,6% vs. 11,2%; p=0,43; poważne krwawienie wg TIMI: 7,9% vs. 7,7%; p=0,57); ^bOgólnych danych na temat poważnego krwawienia w przypadku prasugrelu i kłopidogrelu nie podano.

CABG = zabieg pomostowania tętnic wieńcowych; OZW = ostry zespół wieńcowy; N.p. = nie podano; PLATO = badanie oceniające hamowanie płytek krwi i wyniki u pacjentów; TIMI = tromboliza w zawale mięśnia sercowego.

1. Wallentin L. i wsp. *N Engl J Med.* 2009;361:1045–1057; 2. Wiviott S. D. i wsp. *N Engl J Med.* 2007;357:2001–2015.

Inhibitory P2Y₁₂ skuteczność i bezpieczeństwo wg dużych badań klinicznych*

Zdarzenie	CURE Trial (N=12 562)			TRITON-TIMI 38 (N=13 608)			PLATO (N=18 624)		
	klopidogrel	placebo	RR klopidogrel (98% CI)	prasugrel	klopidogrel	RR prasugrel (95% CI)	tikagrelor	klopidogrel	RR tikagrelor (95% CI)
Zgon niezależnie od przyczyny	5,7	6,2	0,93 (0,81-1,07)	3,0	3,2	0,95 (0,78-1,16)	4,5	5,9	0,78 (0,69-0,89) 
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5,1	5,5	0,93 (0,79-1,08)	2,1	2,4	0,89 (0,70-1,12)	4,0	5,1	0,79 (0,69-0,91) 
Zawał serca [†]	5,2	6,7	0,77 (0,67-0,89)	7,3	9,5	0,76 (0,67-0,85)	5,8	6,9	0,84 (0,75-0,95) 
Udar [†]	1,2	1,4	0,86 (0,63-1,18)	1,0	1,0	1,02 (0,71-1,45)	1,5	1,3	1,17 (0,91-1,52)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca albo udar ^{††}	9,3	11,4	0,80 (0,72-0,90)	9,9	12,1	0,81 (0,73-0,90)	9,8	11,7	0,84 (0,77-0,92) 
Poważne krwawienia	3,7	2,7	1,38 (1,13-1,67)	2,5	1,7	1,45 (1,15-1,83)	11,6	11,2	1,04 (0,95-1,13) 

*W badaniu CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) wzięto pod uwagę pacjentów z NSTEMI-ACS; w obu badaniach PLATO (Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes) i TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) wzięto pod uwagę pacjentów z NSTEMI oraz STEMI.
[†] TRITON-TIMI 38 wzięto pod uwagę ilość zawałów niezakończonych zgonem oraz udarów niezakończonych zgonem. ^{††} Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar łącznie był pierwszorzędnym punktem końcowym w każdym z 3 wymienionych badań.
A.Schoming, Nejm, 2009

Podsumowanie porównania bezpieczeństwa w kontekście krwawień

- ❑ **Brak różnic w poważnych krwawieniach pomiędzy tikagrelor a kłopidogrelem**
- ❑ Brak różnic w krwawieniach prowadzących do transfuzji i krwawieniach zakończonych zgonem pomiędzy tikagrelor a kłopidogrelem
- ❑ Więcej krwawień mniejszych i nie związanych z CABG w grupie tikagrelor
- ❑ Więcej krwawień w grupie tikagrelor wewnątrzczaszkowych zakończonych zgonem, procentowo wynoszący tylko 0,1% po stronie tikagreloru
(11 krwawień w grupie tikagreloru vs 2 krwawienia w grupie kłopidogrelu)



Zasady postępowania u pacjentów z dusznością i OZW leczonych tikagrelorem

Duszność – jedno z najczęstszych i najbardziej niepokojących objawów

- ❑ U podłoża duszności może leżeć wiele przyczyn, takich jak:
 - choroba układu sercowo-naczyniowego,
 - choroba płuc,
 - choroby nerek lub wątroby,
 - niedokrwistość,
 - zaburzenia metaboliczne,
 - leki.

- ❑ U znacznego odsetka pacjentów z OZW (co najmniej 25%) duszność może wystąpić jako dominujący objaw.

- ❑ U chorych z OZW duszność może się pojawić w trakcie hospitalizacji lub w ciągu następnych tygodni wskutek:
 - rozwoju niewydolności serca,
 - infekcji układu oddechowego,
 - nawrotu niedokrwienia,
 - czy też jako działanie niepożądane stosowanych leków

Jak rozpoznać duszność związaną ze stosowaniem tikagreloru?

- Duszność może być wywołana szeregiem czynników klinicznych, dlatego też bardzo ważne jest, aby rozważyć wszystkie możliwości przed przypisaniem duszności do stosowanego leku.
- Kluczowe jest zebranie szczegółowego wywiadu oraz przeprowadzenie badania przedmiotowego.
- Ważne jest, aby zapytać pacjenta, czy identyczne objawy były obecne przed rozpoczęciem terapii tikagrelorem.
- Jeśli TAK, to związek przyczynowo - skutkowy pomiędzy tikagrelorem a dusznością jest mało prawdopodobny i należy szukać innej przyczyny. Następnie ważna jest analiza charakterystyki duszności.

Jak rozpoznać duszność związaną ze stosowaniem tikagreloru?

- ❑ Z kolei w badaniu przedmiotowym można stwierdzić cechy niewydolności serca lub istotnej choroby płuc, takiej jak skurcz oskrzeli, rozedma czy też zapalenie płuc.
- ❑ W badaniach laboratoryjnych można potwierdzić:
 - niewydolność serca [np. wzrost stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT pro-BNP)],
 - niedokrwistość
 - czy też niewydolność oddechową.
- ❑ Ważne są także badania obrazowe, takie jak RTG klatki piersiowej, echo serca czy też spirometria.
- ❑ W badaniu PLATO pomimo większego odsetka duszności w grupie chorych stosujących tikagrelor nie stwierdzono różnic w parametrach jakości życia pomiędzy grupami (tikagrelor vs kłopidogrel). Ponadto potwierdzono, że tikagrelor nie indukuje żadnych niekorzystnych zmian w funkcji serca i płuc.

Epizody duszności w badaniu PLATO¹

- ❑ Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali duszność częściej niż leczeni kłopidogrelem (13,8% vs 7,8%; $p < 0,001$)

Zdarzenia	Tikagrelor n=9235	Kłopidogrel n=9186	Wartość p
Duszność (%)			
Każde zdarzenie duszności	13,8%	7,8%	<0.001
Dyskontynuacja z powodu duszności	0,9%	0,1%	<0.001

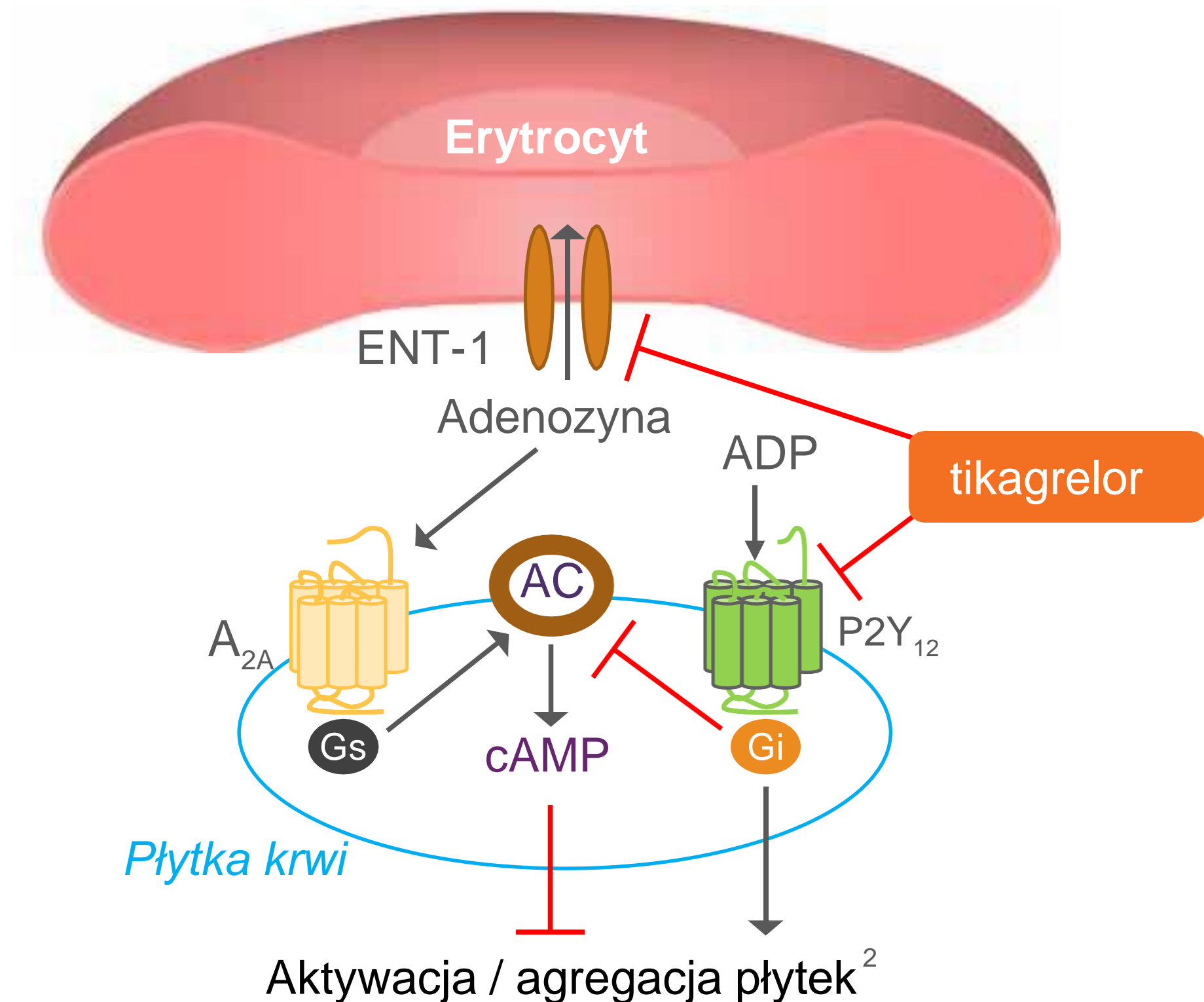
- ❑ Większość epizodów duszności trwała krócej niż 1 tydzień
- ❑ Nasilenie duszności w trakcie leczenia tikagrelorem było najczęściej łagodne lub umiarkowane, duszność nie miała wpływu na skuteczność leczenia
- ❑ Niewielu pacjentów przerwało leczenie z powodu duszności (0,9% vs 0,1%, $p < 0,001$)
- ❑ Większa częstość występowania duszności u chorych w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem nie była związana ze zmniejszeniem funkcji oddechowych w badaniach diagnostycznych

Epizody duszności związane z tikagrelorem

- ❑ Duszność związana z tikagrelorem jest **zwykle łagodna lub umiarkowana**, samoograniczająca się i nie wydaje się, aby była związana z różnicami w skuteczności lub wynikach bezpieczeństwa stosowania tikagreloru w porównaniu z leczeniem kłopidogrelem u pacjentów z OZW i nie wykazała wpływu na czynność płuc^{1,2}
- ❑ Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność w badaniu PLATO miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześnie na początku leczenia³.
- ❑ U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru¹.
- ❑ Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i(lub) POChP w wywiadzie¹.

Podwójna ścieżka działania uaktywnia działanie przeciwplatek i zwiększa efekt adenozynowy

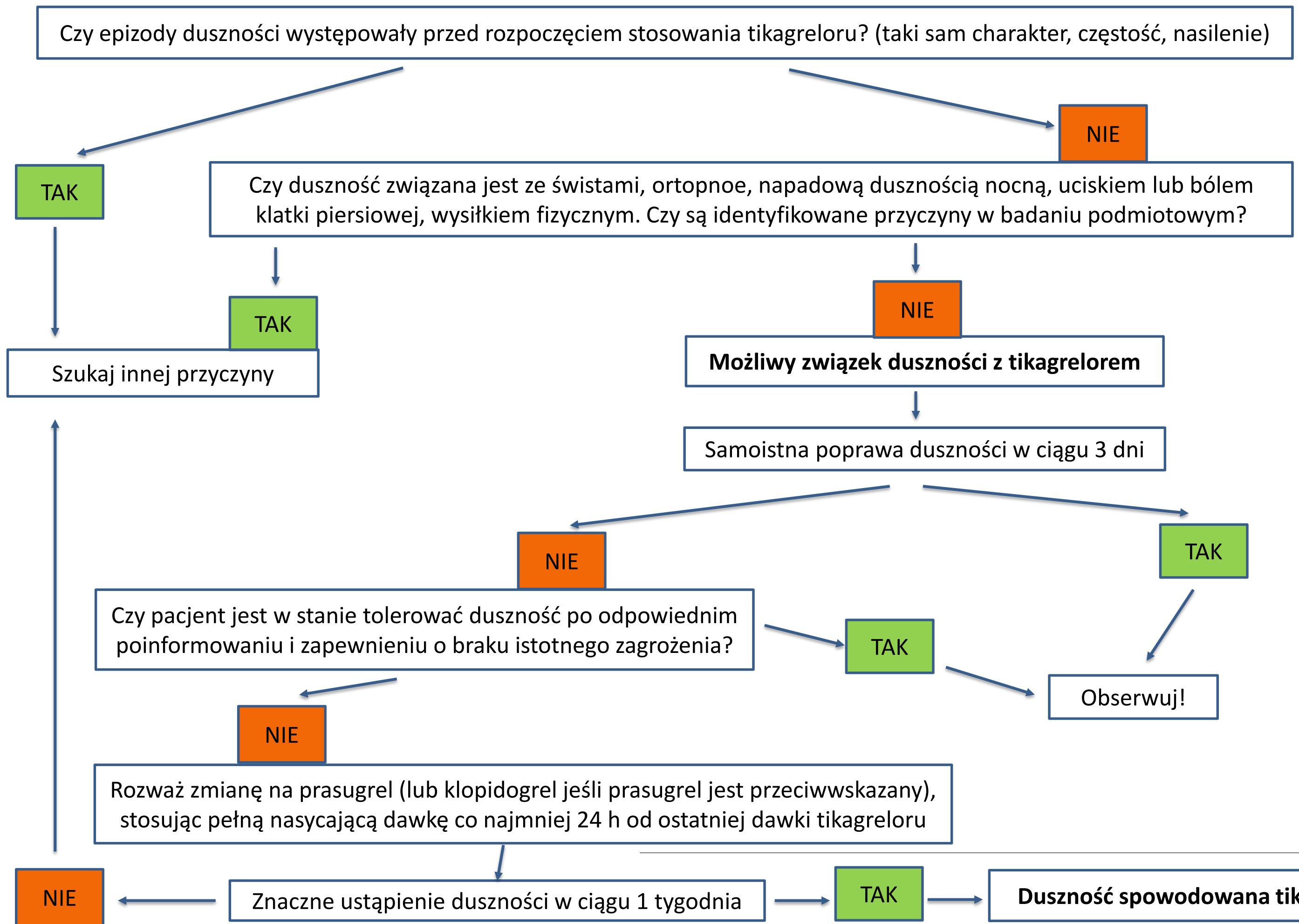
- Zahamowanie receptora P2Y₁₂¹
 - Efekt przeciwplatekowy
- Zahamowanie transportera ENT-1^{3,4,5}
 - Zwiększenie pozakomórkowej adenozyny powoduje*³:
 - dodatkowe zahamowanie aktywacji/agregacji płytek
 - kardioprotekcję
 - wazodylatację
 - zmniejszenie stanu zapalnego
 - duszność



1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Brilique 90 mg, wrzesień 2019.

2. Nylander JTH 2013 3. Kubisa MJ i wsp. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2018; 14: 129-140.

Algorytm postępowania u pacjentów stosujących tikagrelor i zgłaszających występowanie duszności



Parodi G., Storey R.F. Dyspnoea management in acute coronary syndrome patients treated with ticagrelor. Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care 2015; 4:555–60.

Podsumowanie

- ❑ Wg badania PLATO większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześnie na początku leczenia.
- ❑ Większość epizodów duszności trwała krócej niż 1 tydzień.
- ❑ Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuża się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem.

Informacja o Leku

Brilique (tikagrelor) – 90 mg tabletki powlekane.

Skład jakościowy i ilościowy: Każda tabletki powlekana zawiera 90 mg tikagreloru. Produkt leczniczy Brilique zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na jedną dawkę, tzn., że jest zasadniczo „wolny od sodu”. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w ChPL.

Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane. Okrągłe, obustronnie wypukłe, żółte tabletki z oznakowaniem „90” nad „T” po jednej stronie oraz gładkie po drugiej stronie.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów: • z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub • z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania: Dawkowanie: Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Brilique powinni codziennie przyjmować również małą dawkę podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego (ASA) 75-150 mg, jeśli nie jest to indywidualnie przeciwwskazane. Ostre zespoły wieńcowe: 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. U pacjentów z OZW czas trwania leczenia produktem Brilique 90 mg dwa razy na dobę, powinien wynosić 12 miesięcy, chyba, że istnieją wskazania kliniczne do przerwania leczenia (patrz punkt 5.1 w ChPL). Zawał mięśnia sercowego w wywiadzie: Zalecaną dawką produktu Brilique jest 60 mg dwa razy na dobę, jeśli potrzebne jest przedłużone leczenie pacjentów z przebyłym, co najmniej rok temu, zawałem serca w wywiadzie i z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 5.1 w ChPL). Leczenie można zacząć bez przerywania, jako kontynuację początkowego rocznego leczenia produktem leczniczym Brilique 90 mg lub innym lekiem hamującym receptory difosforanu adenozyliny (ADP) u pacjentów z OZW i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Leczenie można również rozpocząć do 2 lat po zawale serca lub w ciągu roku od zaprzestania leczenia poprzednim inhibitorem receptora ADP. Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tikagreloru ponad 3 lata długotrwałego leczenia są ograniczone. Jeżeli potrzebna jest zmiana leku, pierwszą dawkę produktu Brilique należy podać 24 godziny po ostatniej dawce innego leku przeciwplatekowego. Pominięcie dawki: Należy także unikać błędów w dawkowaniu. W przypadku pominięcia dawki produktu Brilique pacjent powinien zastosować tylko jedną tabletkę (następną dawkę) zgodnie z przyjętym schematem dawkowania. Szczególne grupy pacjentów: Osoby w podeszłym wieku: U osób w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2 w ChPL). Zaburzenia czynności nerek: Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). Zaburzenia czynności wątroby: Nie prowadzono badań dotyczących stosowania tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i z tego powodu jego stosowanie u tych pacjentów jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3 w ChPL). Dostępne są jedynie ograniczone informacje na temat stosowania produktu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak tikagrelor należy stosować ostrożnie (patrz punkty 4.4 i 5.2 w ChPL). U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne (patrz punkt 5.2 w ChPL). Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tikagreloru u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Sposób podawania: Podanie doustne. Produkt Brilique może być stosowany podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. W przypadku pacjentów, którzy mają trudność z połknięciem tabletki/tabletek w całości, tabletki można rozgnieść na drobny proszek, zmieszać z połową szklanki wody i natychmiast wypić. Szklankę należy następnie przepłukać wodą (kolejne pół szklanki wody) i ponownie wypić zawartość. Zmieszaną z wodą rozgniecioną tabletkę (lub tabletki) można również podać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (CH8 lub większy). Ważne jest, aby przepłukać zgłębnik nosowo-żołądkowy wodą po podaniu mieszaniny.

Przeciwwskazania: • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Czynne krwawienie patologiczne. • Krwotok śródczaszkowy w wywiadzie (patrz punkt 4.8 w ChPL). • Ciężkie zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2 w ChPL). • Jednoczesne stosowanie tikagreloru i silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. ketokonazol, klarytromycyna, nefazodon, rytonawir i atazanawir), ponieważ może prowadzić do istotnego zwiększenia narażenia na tikagrelor (patrz punkt 4.5 w ChPL).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Ryzyko krwawień: U pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko wystąpienia krwawień, należy rozważyć stosunek zagrożeń do korzyści związanych z zapobieganiem zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz punkty 4.8 i 5.1 w ChPL). W przypadku istnienia wskazań klinicznych do stosowania tikagreloru należy stosować go ostrożnie u następujących grup pacjentów: • Pacjenci ze skłonnością do krwawień (np. ze względu na niedawne urazy, zabiegi chirurgiczne, zaburzenia krzepnięcia, czynne lub niedawne krwawienia z przewodu pokarmowego). Stosowanie tikagreloru jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnym, patologicznym krwawieniem, u pacjentów z krwotokiem śródczaszkowym w wywiadzie oraz u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3 w ChPL). • Pacjenci stosujący jednocześnie leki, które mogą zwiększać ryzyko krwawień (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), doustne leki przeciwzakrzepowe i (lub) leki fibrynolityczne) zastosowane w ciągu 24 godzin przed zażyciem dawki tikagreloru. Transfuzja płytek nie powodowała odwrócenia działania przeciwplatekowego tikagreloru u zdrowych ochotników i jest mało prawdopodobne, aby była korzystna klinicznie u pacjentów z krwawieniami. Ponieważ zastosowanie desmopresyny wraz z tikagrelorem nie skraca standardowego czasu krwawienia, wątpliwe jest, aby desmopresyna była skuteczna w leczeniu klinicznych incydentów krwawienia (patrz punkt 4.5 w ChPL). Leczenie przeciwfibrynolityczne (kwas aminokapronowy lub kwas traneksamowy) i (lub) leczenie rekombinowanym czynnikiem VIIa mogą zwiększać hemostazę. Tikagrelor może być ponownie zastosowany, jeśli przyczyna krwawienia została zidentyfikowana i opanowana. Zabiegi chirurgiczne: Należy poinstruować pacjentów, aby przed planowanymi zabiegami chirurgicznymi i zastosowaniem jakichkolwiek nowych leków informowali lekarzy i lekarzy stomatologów o stosowaniu tikagreloru. U pacjentów biorących udział w badaniu PLATO, którzy byli poddawani pomostowaniu aortalno-wieńcowemu (CABG), w grupie leczonej tikagrelorem wystąpiło więcej krwawień niż w grupie leczonej kłopidogrelem, jeśli stosowanie leku przerwano na jeden dzień przed zabiegiem, ale jeśli stosowanie leku przerwano na dwa lub więcej dni przed zabiegiem, liczba ciężkich krwawień była podobna w obu grupach (patrz punkt 4.8 w ChPL). Jeśli pacjent ma być poddany planowemu zabiegowi chirurgicznemu i działanie przeciwplatekowe nie jest pożądane, tikagrelor należy odstawić na 5 dni przed zabiegiem (patrz punkt 5.1 w ChPL). Pacjenci po przebyłym niedokrwiennym udarze mózgu: Pacjenci z OZW po przebyłym niedokrwiennym udarze mózgu mogą być leczeni tikagrelorem przez maksymalnie 12 miesięcy (badanie PLATO). Do badania PEGASUS nie włączano pacjentów z zawałem serca w wywiadzie i z przebyłym niedokrwiennym udarem mózgu. Dlatego, z uwagi na brak danych, nie zaleca się leczenia tych pacjentów powyżej roku. Zaburzenia czynności wątroby: Stosowanie tikagreloru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.2 i 4.3 w ChPL).

Informacja o Leku

Istnieją jedynie ograniczone doświadczenia ze stosowaniem tikagreloru u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby, w związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności u tych chorych (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Pacjenci z ryzykiem wystąpienia incydentów bradykardii: Monitorowanie parametrów EKG w badaniu Holtera wykazało zwiększoną częstość występowania w większości bezobjawowych, pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem w porównaniu z kłopidogrelem. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem incydentów bradykardii (np. pacjenci bez rozrusznika z zespołem chorego węzła zatokowego, z blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia, lub u których występują omdlenia związane z bradykardią) zostali wykluczeni z głównych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność stosowania tikagreloru. Dlatego też, ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne, tikagrelor powinien być stosowany w tej grupie pacjentów z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.1 w ChPL). Dodatkowo należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tikagreloru z produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię. Jednak nie było dowodów na klinicznie znaczące działania niepożądane obserwowane w badaniu PLATO po jednoczesnym podaniu z jednym lub więcej produktami leczniczymi wywołującymi bradykardię (tj. 96% beta-adrenolityki, 33% antagoniści wapnia diltiazem i werapamil oraz 4% digoksyna) (patrz punkt 4.5 w ChPL). W badaniu PLATO, w podgrupie poddanej badaniu Holtera, u pacjentów stosujących tikagrelor, częściej niż u pacjentów przyjmujących kłopidogrel, obserwowano pauzy komorowe ≥ 3 sekundy w ostrej fazie ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Zwiększenie liczby wykrytych dzięki badaniu Holtera pauz komorowych podczas leczenia tikagrelorem było wyraźniejsze u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niż w populacji ogólnej w ostrej fazie OZW, ale nie w obserwacji jednomiesięcznej stosowania tikagreloru, ani nie w porównaniu z kłopidogrelem. Nie stwierdzono żadnych niepożądanych konsekwencji klinicznych towarzyszących tej dysproporcji (w tym omdleń lub wszczepień rozrusznika serca) w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). Duszność: Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszali występowanie duszności. Duszność jest zwykle łagodna do umiarkowanej i często ustępuje bez konieczności odstawienia leku. U pacjentów z astmą/przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) może dojść do zwiększenia bezwzględnego ryzyka duszności podczas stosowania tikagreloru. Tikagrelor powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie. Mechanizm występowania duszności nie został wyjaśniony. Jeśli pacjent zgłosi nowe incydenty duszności, wydłuży się czas ich trwania lub pogorszą się objawy duszności podczas leczenia tikagrelorem, należy przeprowadzić pełną diagnostykę i jeśli pacjent źle znosi ten stan, należy przerwać leczenie tikagrelorem. Dokładniejsze informacje podano w punkcie 4.8 w ChPL. Zwiększenie stężenia kreatyniny: Podczas leczenia tikagrelorem może wzrosnąć stężenie kreatyniny. Mechanizm tego zjawiska nie został ustalony. Należy wykonywać badania kontrolne czynności nerek zgodnie ze stosowaną praktyką kliniczną. U pacjentów z OZW zaleca się kontrolę czynności nerek również po miesiącu od rozpoczęcia leczenia tikagrelorem, ze zwróceniem szczególnej uwagi na pacjentów w wieku ≥ 75 lat, pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek i tych, którzy stosują leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny (ARB). Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: W trakcie leczenia tikagrelorem może się rozwinąć hiperurykemia (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z hiperurykemią lub dnawym zapaleniem stawów w wywiadzie. Jako środek ostrożności odradza się stosowanie tikagreloru u pacjentów z nefropatią moczaniową. Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP): W trakcie leczenia tikagrelorem bardzo rzadko zgłaszano zakrzepową plamicę małopłytkową (TTP). Charakteryzuje się ona małopłytkowością i mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną związaną z objawami neurologicznymi, zaburzeniami czynności nerek lub gorączką. TTP jest potencjalnie śmiertelnym schorzeniem wymagającym szybkiego leczenia, w tym plazmaferezy. Zakłócenia testów czynnościowych płytek krwi wykonywanych w celu zdiagnozowania małopłytkowości zależnej od heparyny (ang. heparin induced thrombocytopenia, HIT): W czynnościowym **teście** aktywacji płytek indukowanej heparyną (ang. heparin induced platelet activation, HIPA) stosowanym do diagnozowania HIT, przeciwciała przeciwko kompleksowi czynnik płytkowy 4/heparyna w surowicy pacjenta aktywują płytki krwi zdrowych dawców w obecności heparyny. U pacjentów przyjmujących tikagrelor zgłaszano fałszywie ujemne wyniki testów czynnościowych płytek krwi (w tym m.in. testu HIPA) mających na celu zdiagnozowanie HIT. Jest to związane z hamowaniem receptora P2Y₁₂ na zdrowych płytkach dawcy przez tikagrelor obecny w surowicy / osoczu pacjenta. Informacje na temat równoczesnego leczenia tikagrelorem są wymagane do interpretacji wyników testów czynnościowych płytek krwi, stosowanych do diagnozy HIT. U pacjentów, u których rozwinęła się małopłytkowość zależna od heparyny, należy ocenić stosunek korzyści do ryzyka dalszego leczenia tikagrelorem, biorąc pod uwagę zarówno prozakrzepowy stan HIT, jak i zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia podczas jednoczesnego leczenia antykoagulantem i tikagrelorem. Inne: Na podstawie zaobserwowanej w badaniu PLATO zależności pomiędzy dawką podtrzymującą kwasu acetylosalicylowego a względną skutecznością tikagreloru w porównaniu do kłopidogrelu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania tikagreloru i kwasu acetylosalicylowego w dużych dawkach podtrzymujących (>300 mg), (patrz punkt 5.1 w ChPL). Przedwczesne przerwanie leczenia: Przedwczesne przerwanie jakiegokolwiek leczenia przeciwplateletowego, również produktem Brilique, może skutkować zwiększonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru spowodowanego chorobą podstawową. Dlatego należy unikać przedwczesnego przerywania leczenia.

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Profil bezpieczeństwa tikagreloru był oceniany w ramach wyników dwóch dużych badań fazy 3 (PLATO i PEGASUS), obejmujących ponad 39 000 pacjentów (patrz punkt 5.1 w ChPL). W badaniu PLATO u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w grupie otrzymującej kłopidogrel (7,4% wobec 5,4%). W badaniu PEGASUS u pacjentów otrzymujących tikagrelor stwierdzono większą częstość przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami leczonymi ASA w monoterapii (16,1% w grupie leczonej tikagrelorem w dawce 60 mg w skojarzeniu z ASA wobec 8,5% w grupie otrzymującej ASA w monoterapii). Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych tikagrelorem były krwawienie i duszność (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych: Poniższe działania niepożądane rozpoznano w wyniku badań lub zgłoszono po wprowadzeniu tikagreloru do obrotu (tabela 1). Działania niepożądane wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (ang. System Organ Class, SOC) MedDRA. W obrębie każdej grupy SOC działania niepożądane uporządkowano według częstości występowania. Częstość określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 10\ 000$), nieznana (nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Informacja o Leku

Tabela 1 – Działania niepożądane przedstawione według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów (SOC)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Łagodne, złośliwe i nieokreślone nowotwory (w tym torbiele i polipy)			Krwawienia z guza ^a	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia krwi, krwawienia ^b			Zakrzepowa plamica małopłytkowa ^c
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość, w tym obrzęk naczynioruchowy ^c	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperurykemia ^d	Dna moczanowa/Dnawe zapalenie stawów		
Zaburzenia psychiczne			Splątanie	
Zaburzenia układu nerwowego		Zawroty głowy, omdlenia, bóle głowy	Krwotok śródczaszkowy	
Zaburzenia oka			Krwotok do oka ^e	
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Krwotok do ucha	
Zaburzenia naczyń		Niedociśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Krwawienia z układu oddechowego ^f		
Zaburzenia żołądka i jelit		Krwotok z przewodu pokarmowego ^g , biegunka, nudności, niestrawność, zaparcia	Krwotok zaotrzewnowy	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Krwawienia podskórne lub do skóry właściwej ^h , wysypka, świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Krwawienia do mięśni ⁱ	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Krwawienie z układu moczowego ^j		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Krwawienia z układu rozrodczego ^k	
Badania diagnostyczne		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi ^d		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		Krwotok po zabiegu, krwawienia pourazowe ^l		

^a np. krwawienie z nowotworu pęcherza moczowego, wrzodu żołądka, nowotworu okrężnicy

^b np. zwiększona skłonność do powstawania siniaków, krwiak samoistny, skaza krwotoczna

^c Zaobserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu

^d Dane dotyczące częstości pochodzą z obserwacji laboratoryjnych (zwiększenie stężenia kwasu moczowego do >górna granica normy w stosunku do stanu wyjściowego poniżej lub zakresie normy. Zwiększenie stężenia kreatyniny o >50% w stosunku do stanu wyjściowego.) i nie stanowią ogólnej częstości ze zgłoszeń wszystkich zdarzeń niepożądanych.

Informacja o Leku

^e np. krwawienie do spojówki, siatkówki, gałki ocznej

^f np. krwotok z nosa, krwioplucie

^g np. krwawienie z dziąseł, krwotok z odbytu, krwotok z wrzodu żołądka

^h np. siniaki, krwotok do skóry, wybroczyny krwawe

ⁱ np. krwawienie do stawu, krwotok mięśniowy

^j np. krwiomocz, krwotoczne zapalenie pęcherza

^k np. krwotok z pochwy, hematospermia, krwotok pomenopauzalny

^l np. stłuczenie, krwiak urazowy, krwotok urazowy

Opis wybranych działań niepożądanych: *Krwawienia: Wyniki badania PLATO dotyczące krwawień:*

Ogólny wynik dotyczący częstości krwawień w badaniu PLATO przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 12 miesiącach (PLATO)

	Tikagrelor 90 mg dwa razy na dobę N=9235	Klopidogrel N=9186	Wartość p*
Poważne krwawienia ogółem, PLATO	11,6	11,2	0,4336
Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu, PLATO	5,8	5,8	0,6988
Poważne, niezwiązane z CABG, PLATO	4,5	3,8	0,0264
Poważne, niezwiązane z zabiegami, PLATO	3,1	2,3	0,0058
Poważne + niewielkie ogółem, PLATO	16,1	14,6	0,0084
Poważne + niewielkie, niezwiązane z zabiegami, PLATO	5,9	4,3	<0,0001
Poważne, definicja TIMI	7,9	7,7	0,5669
Poważne + niewielkie, definicja TIMI	11,4	10,9	0,3272

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie prowadzące do zgonu/zagrażające życiu: krwawienie jawne klinicznie, ze zmniejszeniem o >50 g/l stężenia hemoglobiny lub z przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do zgonu; lub śródczaszkowe; lub do worka osierdziowego z tamponadą serca; lub ze wstrząsem hipowolemicznym lub ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych lub wykonania zabiegu chirurgicznego.

Poważne inne: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l lub z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erytrocytarnej; lub prowadzące do znacznej niepełnosprawności.

Niewielkie krwawienie: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia.

Poważne krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub z krwotokiem śródczaszkowym.

Niewielkie krwawienie zdefiniowane wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

*Wartość p obliczono z użyciem modelu proporcjonalnych hazardów Coxa z grupą badaną, jako jedyną zmienną wyjaśniającą.

Informacja o Leku

Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem częstości występowania poważnych prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg PLATO, poważnych krwawień ogółem wg PLATO, poważnych krwawień wg TIMI czy niewielkich krwawień wg TIMI (tabela 2). Jednak więcej poważnych i niewielkich krwawień ogółem wg kryteriów badania PLATO występowało w grupie tikagreloru w porównaniu z kłopidogrelem. U jedynie niewielkiej liczby pacjentów uczestniczących w badaniu PLATO wystąpiły krwawienia prowadzące do zgonu: 20 (0,2%) w grupie otrzymującej tikagrelor i 23 (0,3%) w grupie otrzymującej kłopidogrel (patrz punkt 4.4 w ChPL). Wiek, płeć, masa ciała, rasa, region geograficzny, schorzenia współistniejące, równocześnie stosowane leczenie i historia choroby, w tym przebyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, nie stanowiły czynników predykcyjnych poważnych krwawień ogółem lub poważnych krwawień niezwiązanych z zabiegami wg kryteriów badania PLATO. W związku z tym nie zidentyfikowano żadnej grupy, w której istniałoby zwiększone ryzyko jakiegokolwiek podgrupy krwawień. Krwawienie związane z CABG: W badaniu PLATO u 42% z 1584 pacjentów (12% kohorty), u których wykonano zabieg CABG, wystąpiło poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu krwawienie wg kryteriów badania PLATO, przy czym nie stwierdzono różnicy pomiędzy leczonymi grupami. Zakończone zgonem krwawienie po CABG wystąpiło u 6 pacjentów w każdej grupie badanej (patrz punkt 4.4 w ChPL). Krwawienia niezwiązane z CABG i krwawienia niezwiązane z zabiegami: Tikagrelor i kłopidogrel nie różniły się pod względem poważnych, niezwiązanych z CABG, prowadzących do zgonu/zagrażających życiu krwawień wg definicji krwawień PLATO, jednak poważne krwawienia ogółem wg PLATO, poważne krwawienia wg TIMI oraz poważne + niewielkie krwawienia wg TIMI występowały częściej w grupie otrzymującej tikagrelor. Analogicznie, gdy wyeliminowano wszystkie krwawienia związane z zabiegami, okazało się, że więcej krwawień występowało w grupie otrzymującej tikagrelor niż kłopidogrel (tabela 2). Do przerwania leczenia z powodu krwawień niezwiązanych z zabiegami dochodziło częściej w grupie tikagreloru (2,9%) niż w grupie kłopidogrelu (1,2%; $p < 0,001$). Krwawienia śródczaszkowe: W badaniu PLATO stwierdzono większą liczbę krwawień śródczaszkowych niezwiązanych z zabiegami w przypadku tikagreloru ($n=27$ krwawień u 26 pacjentów, 0,3%) niż w przypadku kłopidogrelu ($n=14$ krwawień, 0,2%), w tym 11 krwawień w przypadku tikagreloru i 1 w przypadku kłopidogrelu prowadziło do zgonu. Nie stwierdzono różnicy pod względem ogólnej liczby krwawień prowadzących do zgonu. *Wyniki badania PEGASUS dotyczące krwawień:* Ogólny wynik dotyczący zdarzeń krwotocznych w badaniu PEGASUS przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3 – Analiza wszystkich zdarzeń krwotocznych, wartości oszacowane metodą Kaplana-Meiera po 36 miesiącach (PEGASUS)

Punkty końcowe oceny bezpieczeństwa	Tikagrelor 60 mg dwa razy na dobę + ASA N=6958		ASA w monoterapii N=6996	Wartość p
	KM%	Współczynnik ryzyka (95% CI)	KM%	
Kategorie krwawień zdefiniowane wg TIMI				
Poważne krwawienie wg TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	<0,0001
Prowadzące do zgonu	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
Krwawienie śródczaszkowe (ICH)	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Inne poważne krwawienie wg TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wg TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	<0,0001

Informacja o Leku

Kategorie krwawień zdefiniowane w badaniu PLATO				
Poważne krwawienie w badaniu PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	<0,0001
Prowadzące do zgonu/zagrażające życiu	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	<0,0001
Inne poważne krwawienie w badaniu PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	<0,0001
Poważne lub niewielkie krwawienie w badaniu PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	<0,0001

Definicje kategorii krwawień:

Poważne krwawienie wg TIMI: śmiertelne krwawienie, LUB dowolne krwawienie śródczaszkowe, LUB jawne klinicznie oznaki krwawienia związanego ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny (Hgb) o ≥ 50 g/l, lub jeśli brak jest danych na temat stężenia Hgb, zmniejszenie hematokrytu (Hct) o 15%.

Krwawienie prowadzące do zgonu: incydent krwotoczny, który bezpośrednio doprowadził do zgonu w ciągu 7 dni.

ICH: krwawienie śródczaszkowe.

Inne poważne krwawienie wg TIMI: poważne krwawienie wg TIMI nieprowadzące do zgonu i niebędące ICH.

Niewielkie krwawienie wg TIMI: jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l.

Krwawienie wymagające pomocy medycznej wg TIMI: krwawienie wymagające interwencji, LUB prowadzące do hospitalizacji, LUB wymagające oceny.

Poważne prowadzące do zgonu/zagrażające życiu wg badania PLATO: krwawienie prowadzące do zgonu, LUB krwawienie śródczaszkowe, LUB krwawienie do worka osierdziowego z tamponadą serca, LUB ze wstrząsem hipowolemicznym lub z ciężkim niedociśnieniem wymagającym podania leków wazopresyjnych/inotropowych lub wykonania zabiegu chirurgicznego LUB jawne klinicznie ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o >50 g/l lub przetoczeniem ≥ 4 jednostek masy erythrocytarnej.

Inne poważne krwawienie wg badania PLATO: prowadzące do istotnej niepełnosprawności, LUB jawne klinicznie, ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o 30 – 50 g/l, LUB z przetoczeniem 2 – 3 jednostek masy erythrocytarnej.

Niewielkie krwawienie wg badania PLATO: wymaga interwencji medycznej w celu jego zatrzymania lub wyleczenia. W badaniu PEGASUS częstość występowania poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg dwa razy na dobę była większa niż podczas stosowania ASA w monoterapii. Nie stwierdzono zwiększenia ryzyka krwawień w przypadku krwawień prowadzących do zgonu i jego jedynie niewielkie zwiększenie obserwowano w przypadku krwotoków śródczaszkowych, w porównaniu ze stosowaniem ASA w monoterapii. W badaniu obserwowano nieliczne krwawienia prowadzące do zgonu, 11 (0,3%) podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg i 12 (0,3%) podczas stosowania ASA w monoterapii. Obserwowane zwiększenie ryzyka poważnych krwawień wg TIMI podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg wynikało przede wszystkim z większej częstości innych poważnych krwawień wg TIMI, związanych ze zdarzeniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono zwiększenie częstości krwawień, podobne do zwiększenia poważnych krwawień wg TIMI, w przypadku kategorii poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień w badaniu PLATO i poważnych lub niewielkich krwawień w badaniu PLATO (patrz tabela 5 w ChPL). Do przerwania leczenia z powodu krwawień dochodziło częściej podczas stosowania tikagreloru w dawce 60 mg niż podczas stosowania ASA w monoterapii (6,2% oraz 1,5%). Większość z tych krwawień miała mniejsze nasilenie (klasyfikowano je jako krwawienia wymagające pomocy medycznej wg TIMI), np. krwotoki z nosa, siniaki i krwiaki. Profil krwawień związanych ze stosowaniem tikagreloru w dawce 60 mg był spójny w szeregu wyodrębnionych wcześniej podgrup (np. wg wieku, płci, masy ciała, rasy, regionu geograficznego, stanów współistniejących, równocześnie stosowanego leczenia i historii choroby) w przypadku poważnych krwawień wg TIMI, poważnych lub niewielkich krwawień wg TIMI i poważnych krwawień wg PLATO. Krwawienia śródczaszkowe: Samoistne krwawienia śródczaszkowe (ICH) obserwowano z podobną częstością u pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg i ASA w monoterapii (n=13, 0,2% w obu badanych grupach). W przypadku ICH urazowych i związanych z zabiegami zaobserwowano niewielkie zwiększenie ich częstości występowania u pacjentów leczonych tikagrelorem w dawce 60 mg (n=15, 0,2%) w porównaniu z ASA w monoterapii (n=10; 0,1%). Wystąpiło 6 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas leczenia tikagrelorem w dawce 60 mg i 5 przypadków krwawienia śródczaszkowego prowadzącego do zgonu podczas stosowania ASA w monoterapii.

Informacja o Leku

Częstość występowania krwawień śródczaszkowych była niewielka w obu leczonych grupach, biorąc pod uwagę znaczne obciążenie badanej populacji chorobami współistniejącymi i czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Duszność: Pacjenci leczeni tikagrelorem zgłaszają duszność, uczucie braku tchu. W badaniu PLATO zdarzenia niepożądane zgłaszane jako duszność (duszność, duszność spoczynkowa, duszność powysiłkowa, duszność napadowa nocna lub nocna duszność), gdy zestawione łącznie, zgłaszało 13,8% pacjentów leczonych tikagrelorem i 7,8% pacjentów leczonych kłopidogrelem. U 2,2% pacjentów leczonych tikagrelorem i u 0,6% leczonych kłopidogrelem prowadzący badanie PLATO uznali duszność za przyczynowo związaną z leczeniem i było kilka przypadków ciężkiej duszności (0,14% tikagrelor; 0,02% kłopidogrel), (patrz punkt 4.4 w ChPL). Większość zdarzeń niepożądanych zgłaszanych jako duszność miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i większość była zgłaszana jako pojedynczy epizod wcześniej na początku leczenia. W porównaniu z kłopidogrelem, pacjenci z astmą/POChP leczeni tikagrelorem mogą mieć zwiększone ryzyko pojawienia się nie-ciężkiej duszności (3,29 % tikagrelor vs 0,53% kłopidogrel) i ciężkiej duszności (0,38% tikagrelor vs 0,00% kłopidogrel). W wartościach bezwzględnych, to ryzyko jest wyższe niż dla całej populacji badania PLATO. Należy zachować ostrożność stosując tikagrelor u pacjentów z astmą i (lub) POChP w wywiadzie (patrz punkt 4.4 w ChPL). Około 30% epizodów duszności ustępowało w ciągu 7 dni. W badaniu PLATO brali udział pacjenci z zastoinową niewydolnością serca, POChP albo astmą w wywiadzie; ci pacjenci, i pacjenci w podeszłym wieku, częściej zgłaszali duszność. 0,9% pacjentów w grupie leczonej tikagrelorem zrezygnowało z leczenia z powodu duszności w porównaniu do 0,1% w grupie leczonej kłopidogrelem. Zwiększona częstość epizodów duszności w trakcie stosowania tikagreloru nie jest związana z nową lub pogarszającą się chorobą serca lub płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL). Tikagrelor nie wpływa na testy czynnościowe płuc. W badaniu PEGASUS duszność odnotowano u 14,2% pacjentów otrzymujących tikagrelor w dawce 60 mg dwa razy na dobę i u 5,5% pacjentów otrzymujących ASA w monoterapii. Podobnie jak w badaniu PLATO, większość przypadków zgłoszonej duszności miała nasilenie lekkie do umiarkowanego (patrz punkt 4.4 w ChPL). Pacjenci, którzy zgłaszali duszność, byli na ogół starsi i częściej mieli duszność, POChP lub astmę w wywiadzie. **Badania diagnostyczne:** Zwiększenie stężenia kwasu moczowego: w badaniu PLATO zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy powyżej górnej granicy normy wystąpiło u 22% pacjentów otrzymujących tikagrelor w porównaniu do 13% pacjentów stosujących kłopidogrel. Odpowiednie liczby w badaniu PEGASUS wynosiły 9,1%, 8,8% i 5,5% odpowiednio dla tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo. Średnie stężenie kwasu moczowego w surowicy wzrosło o około 15% u osób stosujących tikagrelor w porównaniu do wzrostu o około 7,5% wśród leczonych kłopidogrelem. Po zakończeniu leczenia zaobserwowano zmniejszenie stężenia kwasu moczowego do około 7% u chorych leczonych tikagrelorem, ale nie stwierdzono zmniejszenia w przypadku kłopidogrelu. W badaniu PEGASUS stwierdzono odwracalne zwiększenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy o 6,3% i 5,6% w przypadku odpowiednio tikagreloru w dawce 90 mg i 60 mg, wobec zmniejszenia go o 1,5% w grupie placebo. W badaniu PLATO częstość występowania dnawego zapalenia stawów wynosiła 0,2% w grupie tikagreloru wobec 0,1% w grupie kłopidogrelu. Odpowiednie częstości występowania dny/dnawego zapalenia stawów w badaniu PEGASUS wynosiły 1,6%, 1,5% i 1,1% odpowiednio w przypadku tikagreloru w dawce 90 mg, tikagreloru w dawce 60 mg i placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Podmiot odpowiedzialny: AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Szwecja

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/10/655/001-006

Kategoria dostępności: Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zatwierdzoną dn. 19 września 2019r.

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl