

Dabigatran (Pradaxa®)
w prewencji udarów i zatorowości sys-
temowej u dorosłych pacjentów
z niezastawkowym migotaniem
przedsionków, u których ryzyko udaru
mózgu wynosi 3 lub więcej punktów
w skali CHADS₂

Analiza problemu decyzyjnego



Warszawa

luty 2014

Autorzy raportu:

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

Adres do korespondencji:

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa
tel. +48 (22) 699 06 99

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]
[Redacted]

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Wołoska 5
02-675 Warszawa
tel. +48 (22) 699 06 99

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

Spis treści

Spis treści	4
Skróty i akronimy	7
Słowa kluczowe	9
1 Cel analizy	10
2 Populacja	11
2.1 Definicja jednostki chorobowej	11
2.2 Patogeneza	11
2.3 Czynniki ryzyka	12
2.3.1 Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych z migotaniem przedsionków ..	13
2.3.2 Krwawienia	16
2.4 Objawy	16
2.5 Epidemiologia	17
2.5.1 Chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udar mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂ – szacowanie populacji docelowej	23
2.6 Historia naturalna i rokowanie	28
2.7 Rozpoznanie i diagnostyka	29
2.8 Leczenie migotania przedsionków	30
2.8.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r.	31
2.8.2 Wytyczne <i>European Society of Cardiology</i> z 2012 r.	31
2.8.2.1 Szczegółowe zalecenia dotyczące zapobiegania incydentom zakrzepowo- zatorowym o podłożu innym niż wada zastawkowa	35
2.8.3 Wytyczne <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association</i> z 2011 r.	37
2.8.4 Połączone wytyczne <i>American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association/European Society of Cardiology</i>	41
2.8.5 Wytyczne <i>American College of Chest Physicians</i> z 2012 r.	42
2.8.6 Wytyczne <i>Canadian Cardiovascular Society</i> z 2012 r.	43
2.8.7 Wytyczne <i>National Institute of Care Excellence</i> z 2013 r.	43
2.8.8 Wytyczne <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> z 2013 r.	44

2.9	Rekomendacje refundacyjne dla dabigatranu	45
3	Interwencja - dabigatran	52
3.1	Dane produktu	52
3.2	Mechanizm działania	52
3.3	Zarejestrowane wskazania.....	53
3.4	Przeciwwskazania	53
3.5	Dawkowanie	54
3.6	Przedawkowanie.....	58
3.7	Działania niepożądane	59
4	Komparatory	65
4.1	Apiksaban.....	71
4.1.1	Dane produktu	71
4.1.2	Mechanizm działania	72
4.1.3	Zarejestrowane wskazania.....	72
4.1.4	Przeciwwskazania	73
4.1.5	Dawkowanie	73
4.1.6	Przedawkowanie.....	75
4.1.7	Działania niepożądane.....	75
4.2	Rywaroksaban.....	78
4.2.1	Dane produktu	78
4.2.2	Mechanizm działania	78
4.2.3	Zarejestrowane wskazania.....	79
4.2.4	Przeciwwskazania	79
4.2.5	Dawkowanie	80
4.2.6	Przedawkowanie.....	81
4.2.7	Działania niepożądane	82
4.3	Warfaryna	87
4.3.1	Dane produktu	87
4.3.2	Mechanizm działania	87
4.3.3	Zarejestrowane wskazania.....	88

4.3.4	Przeciwwskazania	88
4.3.5	Dawkowanie	88
4.3.6	Przedawkowanie.....	90
4.3.7	Działania niepożądane.....	90
4.4	Acenokumarol	92
4.4.1	Dane produktu	92
4.4.2	Mechanizm działania.....	92
4.4.3	Zarejestrowane wskazania.....	93
4.4.4	Przeciwwskazania	93
4.4.5	Dawkowanie	93
4.4.6	Przedawkowanie.....	95
4.4.7	Działania niepożądane.....	96
5	Efekty zdrowotne.....	98
6	Dotychczasowe finansowanie	100
7	Grupa limitowa.....	104
8	Problem decyzyjny wg PICO	111
	Spis tabel.....	113
	Spis rysunków.....	115
	Piśmiennictwo	116

Skróty i akronimy

ACCF	<i>American College of Cardiology Foundation</i>
ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
AF	migotanie przedsionków (ang. <i>atrial fibrillation</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASA	kwas acetylosalicylowy, aspiryna
CCS	ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CHA ₂ DS ₂ VASc	skala ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych (ang. <i>congestive heart disease, hypertension, age, diabetes, stroke, vascular disease, age, sex category</i>)
CHADS ₂	skala ryzyka powikłań zatorowo-zakrzepowych (ang. <i>congestive heart disease, hypertension, age, diabetes, stroke</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EKG	elektrokardiogram
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HDCz	heparyna drobnocząsteczkowa
HNF	heparyna niefrakcjonowana
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>International Normalized Ratio</i>)
i.v.	dożylne podanie leku
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence, National Institute of Clinical Excellence</i>
OAC	doustne leki antykoagulacyjne (ang. <i>oral anticoagulation</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa (ang. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
p-k	przedsionkowo-komorowy
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
s.c.	podskórne podanie leku
TEE	echokardiografia przezprzełykowa (ang. <i>transesophageal echocardiography</i>)

TIA	przemijający atak niedokrwienny (ang. <i>Transient Ischemic Attack</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Słowa kluczowe

dabigatran, migotanie przedsionków, profilaktyka zakrzepowo-zatorowa, analiza problemu decyzyjnego

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem stosowania dabigatranu (Pradaxa[®], Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowozatorowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęży docelową populację do podgrupy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu,^{1,2} ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Do oceny zagrożenia udarem mózgu wykorzystano skalę CHADS₂, gdzie występowanie czynników ryzyka, takich jak: niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek >75 lat, cukrzyca, udar mózgu lub TIA w wywiadzie koreluje z ryzykiem wystąpienia powikłań zatorowych w mózgu. Ryzyko to waha się od 1,9% u pacjentów nieobciążonych aż do 18,2% u pacjentów ze wszystkimi czynnikami ryzyka.³

Ocena ryzyka udaru za pomocą skali CHADS₂, jako mechanizmu ograniczającego populację, będzie prosta do zastosowania przez lekarza oraz monitorowania przez płatnika.

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w postaci opisu zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

*PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja jednostki chorobowej

Migotanie przedsionków (ang. *atrial fibrillation*, AF) to tachyarytmia nadkomorowa, którą cechuje nieskoordynowana aktywacja przedsionków, prowadząca do upośledzenia ich czynności mechanicznej. W elektrokardiogramie (EKG) AF przejawia się zastąpieniem prawidłowych załamek P przez szybkie oscylacje (fale migotania o zmiennej amplitudzie, kształcie i synchronizacji). Zjawisku temu towarzyszy niemiaryowy rytm komór, często szybki, podczas gdy przewodzenie przedsionkowo-komorowe (p-k) nie jest zaburzone. Miaryowy rytm serca (jednakowe odstępy RR) może występować, jeśli współistnieje blok p-k bądź częstoskurcz komorowy, lub z łączy p-k. U chorych ze wszczepionymi rozrusznikami serca do rozpoznania AF konieczne bywa chwilowe wyłączenie stymulatora w celu ujawnienia fal migotania przedsionków. Nieregularny, utrwalony częstoskurcz z szerokimi zespołami QRS sugeruje AF z przewodzeniem przez drogę dodatkową lub ze współistniejącym blokiem odnogi pęczka Hisa. Bardzo wysoka częstotliwość rytmu komór (> 200/min) wskazuje na obecność dodatkowej drogi przewodzenia lub na częstoskurcz komorowy.⁴

2.2 Patogeneza

Najczęstszą anatomiczną przyczyną migotania przedsionków jest zwłóknienie przedsionka i utrata jego masy mięśniowej. Trudno odróżnić patologię będącą skutkiem samego AF od zmian spowodowanych towarzyszącymi chorobami serca. Zarówno początek, jak i utrwalenie się tachyarytmii wymaga obecności zarówno sytuacji wyzwalającej, jak i podłoża anatomicznego. W odniesieniu do AF podtrzymuje się istnienie mechanizmu "ogniskowego", który obejmuje automatyzm lub/i mechanizmu mnogich małych fal nawrotnych (ang. *mikroentry*). Włóknienie przedsionków może wyprzedzać wystąpienie AF,⁵ a pozostające w bliskości z prawidłowymi włóknami mięśniowymi ogniska zwłóknienia tłumaczą niehomogeny charakter przewodzenia.⁶ Włóknienie śródmiąższowe może być wynikiem apoptozy i może prowadzić do zastępowania obumierających miocytów przedsionkowych,⁷ utraty miofibrieli, gromadzenia się ziaren glikogenu, rozrwanienia połączeń międzykomórkowych na poziomie *gap junctions*⁸ oraz agregacji organelli.⁹ Bodźcem do rozwoju zwłóknienia może być poszerzenie przedsionka w przebiegu jakiegokolwiek choroby serca skojarzonej z AF. Najczęstszym ogniskowym źródłem AF są żyły płucne. Inne ogniska zidentyfikowano w obrębie żyły głównej górnej, więzadła Marshalla, tylnej wolnej ściany lewego przedsionka, grzebienia granicznego i zatoki wieńcowej.

Czynniki mogące upośledzać czynność hemodynamiczną podczas migotania przedsionków to: utrata synchronicznej aktywności mechanicznej przedsionków, niemiaryowość

odpowiedzi komór, szybka częstotliwość rytmu serca i upośledzenie przepływu przez tętnice wieńcowe.

2.3 Czynniki ryzyka

Umownie AF dzieli się na związane z wadą zastawkową serca i o podłożu innym niż wada zastawkowa serca.¹⁰

Do wystąpienia migotania przedsionków predysponują:⁴

- 1) zaburzenia elektrofizjologiczne (zwiększony automatyzm, zaburzenia przewodzenia);
- 2) choroby powodujące wzrost ciśnienia w przedsionkach:
 - a. wada zastawki mitralnej lub trójdzielnej;
 - b. choroba mięśnia sercowego (pierwotna lub wtórna, prowadząca do dysfunkcji skurczowej lub rozkurczowej);
 - c. nieprawidłowości zastawek półksiężycowatych (prowadzące do przerostu komory);
 - d. nadciśnienie tętnicze lub płucne (zatorowość płucna);
 - e. guzy lub skrzepiny wewnątrzsercowe;
- 3) choroby prowadzące do niedokrwienia przedsionków (choroba wieńcowa);
- 4) choroby zapalne lub naciekowe z zajęciem przedsionków:
 - a. zapalenie osierdzia;
 - b. amyloidoza;
 - c. zapalenie mięśnia sercowego;
 - d. włóknienie przedsionków związane z wiekiem;
- 5) używki (alkohol, kofeina);
- 6) zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego:
 - a. nadczynność tarczycy;
 - b. guz chromochłonny;
- 7) zmiany napięcia układu autonomicznego:
 - a. zwiększona aktywność przywspółczulna – wago-toniczne AF (częstsze, występuje w nocy lub po posiłkach);
 - b. zwiększona aktywność współczulna – sympatykotoniczne AF (zwykle występuje w dzień);
- 8) nowotwory pierwotne lub przerzuty w ścianie przedsionków lub w ich sąsiedztwie;
- 9) operacje serca, płuc, przełyku;
- 10) wrodzone wady serca (zwłaszcza ubytek przegrody międzyprzedsionkowej u dorosłych);
- 11) przyczyny neurogenne (krwawienia podpajęczynówkowe, duży udar mózgu o innej etiologii niż krwotoczna);

12) idiopatyczne (samotne AF) – od 30% do 45% przypadków napadowego AF i od 20% do 25% przypadków przetrwałego AF;

13) rodzinne AF.

2.3.1 Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych z migotaniem przedsionków

Migotanie przedsionków uznawane jest za stan predysponujący do występowania zatorowości tętniczej. Czynniki predysponującymi do udaru mózgu i incydentów zakrzepowo-zatorowych w przebiegu AF o podłożu niezastawkowym są:¹¹

- „duże” czynniki ryzyka:
 - przebyty udar mózgu, przemijający atak niedokrwienny (TIA – ang. *transient ischemic attack*) lub incydent zakrzepowo-zatorowy,
 - wiek ≥ 75 lat.
- „klinicznie istotne małe” czynniki ryzyka:
 - niewydolność serca lub umiarkowane do ciężkiego upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory (np. frakcja wyrzutowa lewej komory [ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF] $\leq 40\%$),
 - nadciśnienie tętnicze,
 - cukrzyca,
 - płeć żeńska,
 - wiek 65-74 lata,
 - choroba naczyniowa.

Do oceny ryzyka zatorów mózgowych służy klasyfikacja CHADS₂. Uwzględnia się w niej 5 czynników ryzyka, za które przyznaje się odpowiednią ilość punktów (zakres oceny od 0 do 6 punktów):^{10,11}

- C (*congestive heart failure*) – niewydolność serca: + 1 pkt;
- H (*hypertension*) – nadciśnienie tętnicze: + 1 pkt;
- A (*age*) – wiek (≥ 75 r. ż.): + 1 pkt;
- D (*diabetes mellitus*) – cukrzyca: + 1 pkt;
- S (*stroke*) – przebyty udar niedokrwienny mózgu lub TIA: + 2 pkt.

Ryzyko wystąpienia udaru w ciągu roku w zależności od oceny czynników ryzyka w skali CHADS₂ patrz Tabela 2.

Bardziej precyzyjną skalą jest CHA₂DS₂-VASc, uwzględniająca dodatkowo występowanie chorób naczyniowych, wiek 65-74 lata oraz płeć. Zakres punktacji skali CHA₂DS₂-VASc to 0-9.¹² Ryzyko wystąpienia udaru w ciągu roku w zależności od oceny czynników ryzyka w skali CHA₂DS₂-VASc patrz Tabela 3.

W przeciwieństwie do wcześniejszych sprzecznych (i słabych) danych choroby tarczycy (lub nadczynność tarczycy) nie zostały uznane za niezależny czynnik ryzyka udaru w analizie wieloczynnikowej (patrz Tabela 4).^{11,13}

Porównanie skali CHADS₂ i skali CHA₂DS₂-VASc patrz Tabela 1.

Tabela 1. Czynniki ryzyka udaru mózgu i punktacja w skalach CHADS₂ i CHA₂DS₂-VASc.¹⁴

Czynnik ryzyka	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
zastoinowa niewydolność serca	1	1
nadciśnienie tętnicze	1	1
wiek powyżej 75 lat	1	2
cukrzyca	1	1
udar mózgu lub TIA	2	2
choroby naczyniowe (MI, choroba naczyń obwodowych lub blaszka miażdżycowa w aorcie)	brak	1
wiek 65-74 lat	brak	1
płeć żeńska	brak	1
maksymalna liczba punktów	6	9

MI (ang. *myocardial infarction*) – zawał mięśnia sercowego.

Źródło: Lip GY. Implications of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED Scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med.* 2011 Feb;124(2):111-4.

Tabela 2. Wyniki w skali CHADS₂ a częstość występowania udaru mózgu.¹⁵

Ocena CHADS ₂ , pkt.	Liczba pacjentów (N=1 733), n	Odsetek pacjentów, %	Ryzyko udaru, %/rok [95% CI]
0	120	6,9	1,9 [1,2; 3,0]
1	463	26,7	2,8 [2,0; 3,8]
2	523	30,2	4,0 [3,1; 5,1]
3	337	19,4	5,9 [4,6; 7,3]
4	220	12,7	8,5 [6,3; 11,1]
5	65	3,8	12,5 [8,2; 17,5]
6	5	0,3	18,2 [10,5; 27,4]

Źródło: Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285(22):2864-70.

Tabela 3. Wyniki w skali CHA₂DS₂-VASc a częstość występowania udaru mózgu.¹⁶

Ocena CHA ₂ DS ₂ -VASc, pkt.	Liczba pacjentów (N=7 329), n	Odsetek pacjentów, %	Ryzyko udaru, %/rok
0	1	0,0	0
1	422	5,8	1,3
2	1 230	16,8	2,2
3	1 730	23,6	3,2
4	1 718	23,4	4,0
5	1 159	15,8	6,7
6	679	9,3	9,8
7	294	4,0	9,6
8	82	1,1	6,7
9	14	0,2	15,2

Źródło: Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke*. 2010 Dec;41(12):2731-8.

Tabela 4. Czynniki ryzyka udaru niedokrwiennego/TIA/zatoru obwodowego u chorych z AF: Swedish Cohort Atrial Fibrillation study (zmodyfikowane na podstawie: Friberg 2012).¹³

Czynnik ryzyka	Ryzyko względne (95% CI), analiza wieloczynnikowa
Wiek (lata)	
< 65	1,0 (piśmiennictwo)
65–74	2,97 (2,54–3,48)
≥ 75	5,28 (4,57–6,09)
Płeć żeńska	1,17 (1,11–1,22)
Przebyty udar niedokrwienno	2,81 (2,68–2,95)
Krwawienie wewnątrzczaszkowe	1,49 (1,33–1,67)
Choroba naczyń (jakakolwiek)	1,14 (1,06–1,23)
• Zawał serca	1,09 (1,03–1,15)
• Przebyte pomostowanie aortalno-wieńcowe	1,19 (1,06–1,33)
• Choroba naczyń obwodowych	1,22 (1,12–1,32)
Nadciśnienie	1,17 (1,11–1,22)
Niewydolność serca (wywiad)	0,98 (0,93–1,03)
Cukrzyca	1,19 (1,13–1,26)
Choroba tarczycy	1,00 (0,92–1,09)
Tyreotoksykoza	1,03 (0,83–1,28)

Źródło: Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation Cohort study. Eur Heart J, 2012; 33: 1500–10.

2.3.2 Krwawienia

Ocena ryzyka krwawienia za pomocą skali ryzyka powikłań krwotocznych powinna stanowić część kompleksowej oceny stanu pacjenta przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego. Rekomendowane jest stosowanie prostej skali HAS-BLED (tabela poniżej). U pacjentów z „wysokim ryzykiem” powikłań krwotocznych (≥ 3 pkt. w skali HAS-BLED) należy zachować ostrożność, systematycznie powtarzać ocenę oraz postarać się skorygować potencjalnie odwracalne czynniki ryzyka krwawienia.

Tabela 5. Skala powikłań krwotocznych HAS-BLED.¹¹

Czynnik ryzyka udaru	Liczba punktów
nadciśnienie tętnicze (H)	1
nieprawidłowa funkcja wątroby (1 punkt za każdy czynnik) (A)	1 lub 2
udar mózgu (S)	1
krwawienie (B)	1
zmienn wartości INR (L)	1
podeszły wiek (np. > 65 lat) €	1
leki lub alkohol (1 punkt za każdy czynnik) (D)	1 lub 2
maksymalna liczba punktów	9

2.4 Objawy

Do objawów podmiotowych, które występują w przebiegu migotania przedsionków należą: kołatanie serca, ból w klatce piersiowej, duszność, łatwe męczenie się, zawroty głowy, omdlenie (rzadko, podczas zmiany AF na rytm zatokowy u chorych z dysfunkcją węzła zatokowego lub z powodu szybkiej czynności komór u chorych z kardiomiopatią przerostową, z zastawkowym zwężeniem ujścia aorty lub w razie obecności dodatkowej drogi przewodzenia), poty, gorsza tolerancja wysiłku, uczucie lęku oraz wielomocz.

W badaniu przedmiotowym obserwuje się niemiarną czynność serca o typie niemiarności zupełnej z towarzyszącym nieregularnym tętnem lub nawet jego deficytem. W przypadku ogniskowego charakteru AF, mogą występować liczne pobudzenia dodatkowe lub napady częstoskurczów.⁴³

Niekiedy pierwszą manifestacją migotania przedsionków są powikłania zatorowe lub zaostrenie niewydolności serca.

Ambulatoryjne zapisy EKG oraz monitorowanie za pomocą specjalnych urządzeń ujawnia, że chorzy mogą mieć jednocześnie bezobjawowe, jak i objawowe napady AF.

2.5 Epidemiologia

Migotanie przedsionków jest najczęstszą arytmią w praktyce klinicznej i odpowiada za około [] wszystkich hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca.⁶¹ Migotanie przedsionków stanowi jedno z największych wyzwań związanych z leczeniem chorób sercowo-naczyniowych nowoczesnego społeczeństwa.¹⁰

Migotanie przedsionków dotyczy []% populacji (w krajach rozwiniętych występuje u około []% populacji ogólnej¹⁰), a szacuje się, że liczba ta zwiększy się w ciągu następnych 50 lat.^{17,24,11} W chwili obecnej średni wiek chorych z tym schorzeniem wynosi [] lat, przy czym notuje się stały wzrost średniego wieku pacjentów. Arytmia ta []krotnie zwiększa ryzyko udaru mózgu i []krotnie zastoinowej niewydolności serca, wiąże się również z wyższą śmiertelnością.¹⁰

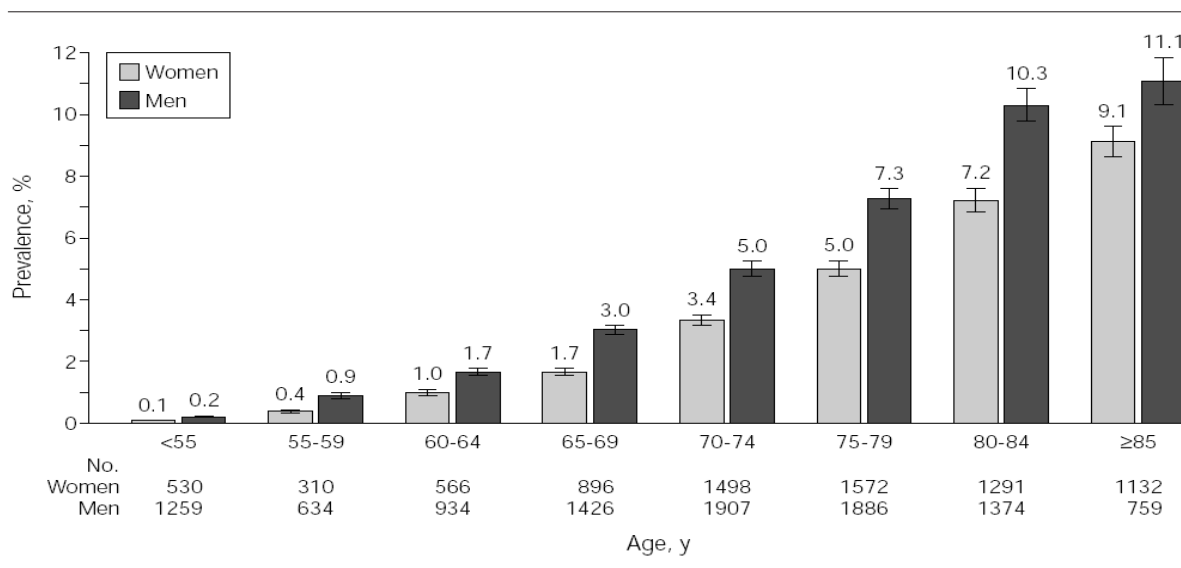
U pacjentów z ostrym udarem mózgu ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne (EKG) pozwala stwierdzić AF u [] pacjentów, co jest znacznie większą liczbą niż określana na podstawie standardowego 12-odprowadzeniowego EKG. Migotanie przedsionków może pozostawać nierozpoznane (bezobjawowe, nieme AF),⁵¹ a wielu pacjentów z tą arytmią nigdy nie pojawi się w szpitalu.¹⁸ Dlatego też „rzeczywista” częstość występowania AF w populacji jest bliższa wartości []^{51,11}

Częstość występowania AF wzrasta wraz z wiekiem⁶¹ - z [] osób w wieku 40–50 lat do [] w wieku 80 lat.^{17,24,19,25,20,21} Ryzyko wystąpienia AF u osób po 40. roku życia wynosi około []^{22,11} Mediana wieku pacjentów z AF wynosi ok. [] lat. Bezwzględna liczba mężczyzn i kobiet z AF jest w przybliżeniu taka sama, jednak ok. [] chorych w wieku ponad 75 lat stanowią kobiety.⁶¹ Ryzyko wystąpienia AF jest mniejsze u przedstawicieli rasy czarnej niż białej.²³ Na napadowe lub przetrwałe AF cierpi wg szacunków [] mln mieszkańców Ameryki Północnej i [] mln obywateli krajów należących do Unii Europejskiej.²⁴

W przeprowadzonym dużym badaniu (6 808 uczestników w wieku powyżej 55. r. ż.) dotyczącym częstości występowania migotania przedsionków w populacji europejskiej, częstość AF oszacowano na [] (od [] w grupie wiekowej 55-59 do [] powyżej 85. r. ż.).²⁵

W badaniu Go 2001²⁴ (N = 17 974, USA) chorobowość w populacji powyżej 20 r. ż. oceniono na [] w grupie chorych powyżej 60 r.ż. Jedynie niecałe [] wszystkich przypadków migotania przedsionków było związane z chorobami zastawkowymi. Chorobowość w zależności od wieku i płci przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1. Migotanie przedsionków – chorobowość w zależności od wieku i płci.



Źródło: Go A, Hylek E, Phillips K et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. JAMA 2001;285:2370-5.

W badaniu [redacted] w grupie 5 201 chorych powyżej 65 r.ż. chorobowość wśród mężczyzn wyniosła [redacted] wśród kobiet – [redacted]

Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), populacja Polski w 2012 r. wyniosła ok. [redacted] mln mieszkańców w wieku powyżej 20. r. ż., ok. [redacted] - powyżej [redacted] oraz ok. [redacted].²⁷ Liczbę osób z migotaniem przedsionków w Polsce w 2012 roku, na podstawie danych epidemiologicznych z badania [redacted] można oszacować na około [redacted] [redacted] – podobnie jak przy uwzględnieniu danych z badania [redacted]

Przy założeniu chorobowości z badania [redacted] i populacji Polski w wieku powyżej [redacted], liczbę chorych z migotaniem przedsionków można przyjąć na poziomie [redacted] chorych.

Zdaniem klinicystów, w Polsce migotanie przedsionków dotyka ok. [redacted] chorych, prowadząc do pogorszenia jakości ich życia, zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz częstości hospitalizacji. [redacted]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa, luty 2014.). Wartość ta odpowiada rozpowszechnieniu AF u ok. [REDACTED]

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

Rejestr GARFIELD (*Global Anticoagulant Registry in the Field*) jest projektem prowadzonym w Instytucie Badań nad Zakrzepicą (*Thrombosis Research Institute, TRI*) w Londynie.³¹ Na chwilę obecną obejmuje dane 24 401 pacjentów.³² Docelowa wielkość rejestru przewidziana jest na ok. 55 000 pacjentów reprezentujących 1000 miast z 50 państw świata. Celem powstania Rejestru jest możliwie pełne poznanie i zrozumienie migotania przedsionków. W rejestrze GARFIELD zbierane i analizowane są dane dotyczące: udarów krwotocznych mózgu, udarów niedokrwiennych mózgu i przemijających napadów niedokrwiennych (TIA), zakrzepicy w innych lokalizacjach ciała, krwawień, stosowania się do zaleceń lekarskich w trakcie terapii przeciwzakrzepowej, śmiertelności oraz kardiologicznych poważnych działań niepożądanych (rozpowszechnienie wybranych chorób współistniejących u pacjentów z AF w oparciu o dane z rejestru GARFIELD – patrz

Tabela 6).

Dostępna jest charakterystyka 10 614 chorych z rejestru GARFIELD. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] - patrz

Tabela 6. Rozpowszechnienie wybranych chorób współistniejących u pacjentów z AF w oparciu o dane z rejestru GARFIELD.

Czynnik	Rozpowszechnienie
Chorzy z przebyłym udarem	■
Chorzy z TIA	■
Przebyty ostry zespół wieńcowy	■
Niewydolność serca	■
Choroba niedokrwienna serca	■
Nadciśnienie tętnicze	■
Cukrzyca	■
Niewydolność nerek (GFR < 30 mL/min)	■

Rysunek 2 i Tabela 7Tabela 7).³³

Tabela 6. Rozpowszechnienie wybranych chorób współistniejących u pacjentów z AF w oparciu o dane z rejestru GARFIELD.

Czynnik	Rozpowszechnienie
Chorzy z przebytym udarem	■
Chorzy z TIA	■
Przebyty ostry zespół wieńcowy	■
Niewydolność serca	■
Choroba niedokrwienna serca	■
Nadciśnienie tętnicze	■
Cukrzyca	■
Niewydolność nerek (GFR < 30 mL/min)	■

Rysunek 2. Struktura populacji chorych z migotaniem przedsionków określona według wyniku w skali CHADS₂ lub CHADS₂-VAsc w oparciu o dane z rejestru GARFIELD.

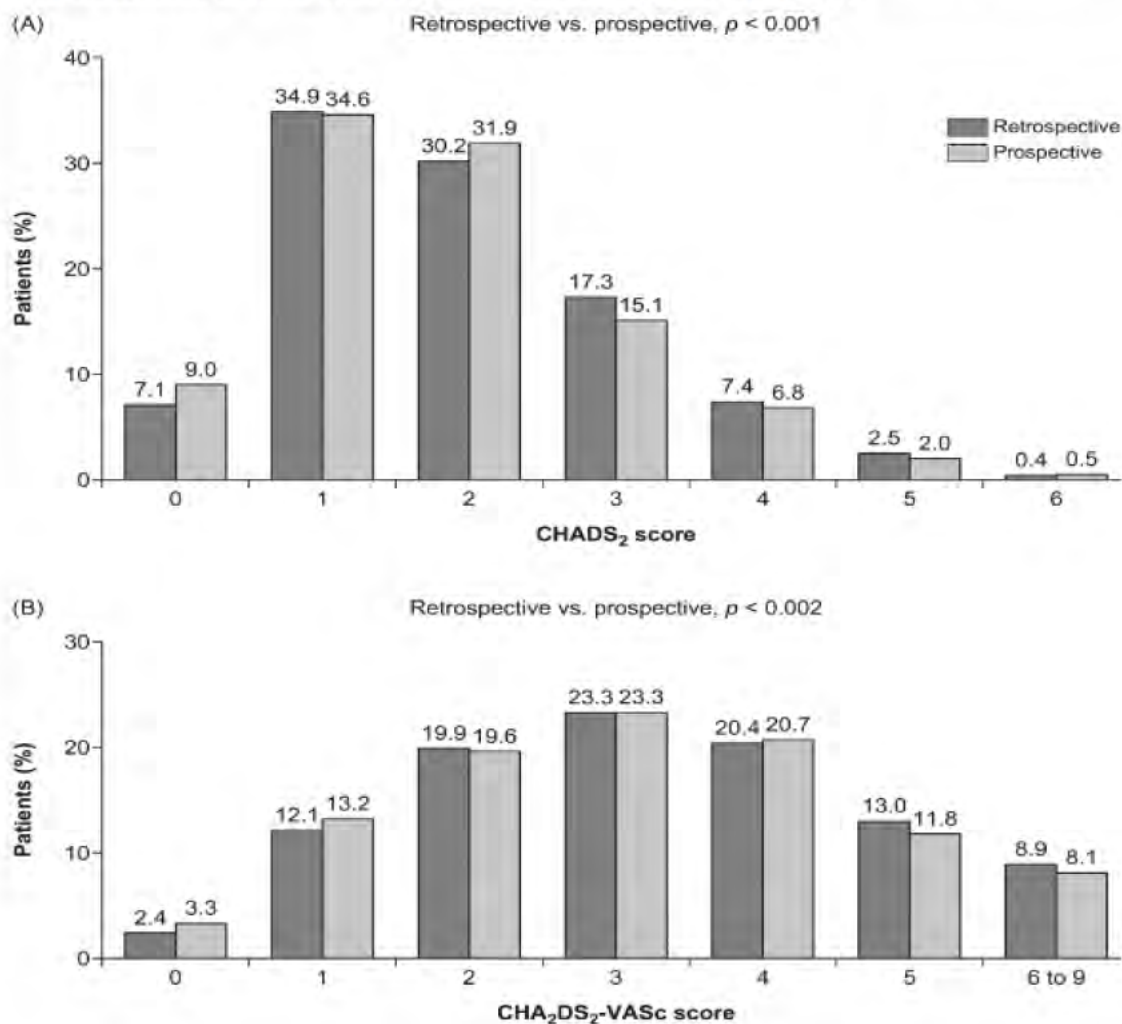


Tabela 7. Struktura populacji chorych z migotaniem przedsionków określoną według wyniku w skali CHADS₂ lub CHADS₂-VAsc w oparciu o dane z rejestru GARFIELD.

	Analiza retrospektywna	Analiza prospektywna	Średnia
Skala CHADS₂			
0	■	■	■
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
Skala CHADS₂-VAsc			
0	■	■	■
1	■	■	■
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6-9	■	■	■

2.5.1 Chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂ – szacowanie populacji docelowej

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne zawęży docelową populację do pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂. Ograniczenie to ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Takie ograniczenie populacji zgodne jest z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu – apiksabanu.^{1,2}

Skala CHADS₂ jest wymieniana w szeregu wytycznych postępowania w migotaniu przedsionków. Ocena ryzyka udaru wg skali CHADS₂ będzie prosta do zastosowania przez lekarza oraz monitorowania przez płatnika.

W aktualnych wytycznych ESC na 2012 rok obok skali CHADS₂ wymieniana jest również skala CHA₂DS₂-VAsc ze względu na potrzebę identyfikowania chorych z AF o „napraw-

dę” niskim ryzyku udaru mózgu (wynik 0 w skali CHADS₂ nie wskazuje na zerową czę-
stość udarów mózgu w przeciwieństwie do oceny 0 w skali CHA₂DS₂-VASc).†

Populacja pacjentów z migotaniem przedsionków i co najmniej 3 punktami w skali
CHADS₂ jest obarczona największym ryzykiem udaru mózgu (patrz rozdz. 2.3.1, Tabela
2). Stanowi ona [REDACTED] pacjentów z migotaniem przedsionków ([REDACTED]
[REDACTED]), co daje populację docelową dla wnio-
skowanego wskazania refundacyjnego na poziomie [REDACTED] pacjentów.³¹ Opublikowane
wyniki dotyczą kohorty [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 8. Rozpowszechnienie chorych z wynikiem w skali CHADS₂ ≥ 3.

Chorzy z AF w Polsce*	Chorzy z CHADS ₂ ≥ 3 w badaniu GARFIELD	Liczba chorych z CHADS ₂ ≥ 3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zbliżony odsetek chorych z CHADS₂ ≥ 3, tj. [REDACTED] oszacowano w oparciu o dane dla
[REDACTED]
[REDACTED] Zgodnie z danymi z badania [REDACTED]
[REDACTED]

Tabela 9. Wyniki badania [REDACTED]

Ocena ryzyka	Odsetek chorych z AF,%	Odsetek chorych z okre- śloną oceną ryzyka le- czonych antykoagulan- tami, %	Odsetek chorych otrzymujących lecze- nie przeciwplatekowe, %	Odsetek chorych nieleczo- nych antykoagulantami ani lekami przeciwplatekowymi, %
CHADS₂				
0	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

† Wytyczne *Canadian Cardiovascular Society* oraz *American College of Chest Physicians* z 2012 roku reko-
mendują stratyfikację wszystkich chorych z migotaniem przedsionków pod względem ryzyka udaru wg
skali CHADS₂, natomiast wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* rekomendują ocenę ryzyka
za pomocą skali CHADS₂ lub CHA₂DS₂-VASc.

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Ocena ryzyka	Odsetek chorych z AF, %	Odsetek chorych z określoną oceną ryzyka leczonych antykoagulantami, %	Odsetek chorych otrzymujących leczenie przeciwplatekcyjne, %	Odsetek chorych nieleczonych antykoagulantami ani lekami przeciwplatekowymi, %
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
CHA₂DS₂-VASc				
0	■	■	■	■
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
6	■	■	■	■
7	■	■	■	■
8	■	■	■	■
9	■	■	■	■

część chorych leczonych jest zarówno antykoagulantami, jak i lekami przeciwplatekowymi.

Ponad ■ odsetek chorych z CHADS₂ ≥ 3, tj. ■ oszacowano również w oparciu o dane dla ■ chorych zarejestrowanych ■
 ■ stanowi duże prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■
 ■

Tabela 10. Liczba chorych z określoną oceną ryzyka wg CHADS₂ w rejestrze [REDACTED]

Ocena ryzyka	Liczba chorych (odsetek) z określoną oceną ryzyka wg CHADS ₂ , n (%)
0	[REDACTED]
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]

Rejestr [REDACTED] dotyczącym postępowania w migotaniu przedsionków u chorych nowo zdiagnozowanych określający rzeczywistą praktykę kliniczną na podstawie decyzji lekarzy. [REDACTED] Badanie objęło [REDACTED]

Pierwszorzędowym celem badania była ocena skuteczności strategii kontroli rytmu (ang. *rhythm control*) i częstości rytmu serca (ang. *rate control*). W Polsce badanie objęło 21 ośrodków (303 chorych). Wyniki dla subpopulacji polskiej zaprezentowano w publikacjach [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 11. Liczba chorych z określoną oceną ryzyka wg CHADS₂ po roku obserwacji [REDACTED]

Parametr	CHADS ₂ =0	CHADS ₂ =1	CHADS ₂ ≥2
liczba chorych (odsetek), n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
liczba chorych (odsetek) otrzymujących jakiegokolwiek leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Parametr	CHADS ₂ =0	CHADS ₂ =1	CHADS ₂ ≥2
przeciwwzakrzepowe, %			
liczba chorych (odsetek) otrzymujących leczenie przeciwplatekcyjne, n (%)			
liczba chorych (odsetek) otrzymujących VKA, n (%)			
liczba chorych (odsetek) otrzymujących leczenie przeciwplatekcyjne i VKA, n (%)			

* zgodnie z liczbą, do której odniesiono w publikacji stosowane terapie.

Tabela 12. Leczenie przeciwwzakrzepowe – ocena po roku obserwacji

Typ prewencji przeciwwzakrzepowej	Liczba chorych (odsetek), n (%)
prewencja przeciwwzakrzepowa (wszystkie typy)	
kwas acetylosalicylowy	
inne leczenie przeciwplatekcyjne	
ASA + inne leczenie przeciwplatekcyjne	
VKA	
ASA + VKA	

Należy jednakże zauważyć, że jedynie [] chorych z AF kwalifikujących się do leczenia warfaryną otrzymuje warfarynę, przy czym najmniejszy odsetek otrzymujących leczenie warfaryną pomimo zakwalifikowania się do leczenia, otrzymują []

Tabela 13. Odsetek chorych z AF kwalifikujących się do leczenia warfaryną, którzy rzeczywiście otrzymuje warfarynę.

Grupa wiekowa	Odsetek chorych, %
< 55 lat	
55-64 lata	
65-74 lata	
75-84 lata	
≥ 85 r.ż.	

2.6 Historia naturalna i rokowanie

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne wyróżnia następujące typy migotania przedsionków:¹¹

- rozpoznane po raz pierwszy - u każdego pacjenta, który zgłasza się z wcześniej nierozpoznanym AF, niezależnie od czasu trwania arytmii oraz obecności i nasilenia związanych z nią objawów;
- napadowe – ma charakter samoograniczający, zazwyczaj w ciągu 48 godzin;
- przetrwałe – gdy epizod arytmii trwa dłużej niż 7 dni lub wymaga zakończenia za pomocą kardiowersji;
- przetrwałe długotrwałe – trwa ≥ 1 rok do momentu decyzji o strategii kontroli rytmu serca;
- utrwalone – gdy obecność arytmii jest akceptowana przez pacjenta (oraz lekarza), nie wykonuje się u tych pacjentów interwencji mających na celu kontrolę rytmu zatokowego.

Nieme AF (bezobjawowe) może przebiegać w postaci powikłań związanych z AF (udar niedokrwienny lub tachykardiomiopatia) lub też może zostać rozpoznane na podstawie przypadkowego EKG. Bezobjawowe AF może występować w postaci każdej z form AF.¹¹

Umownie AF dzieli się na związane z wadą zastawkową serca i o podłożu innym niż wada zastawkowa serca.¹⁰

Wymienione postaci migotania przedsionków nie wykluczają się wzajemnie. Czas trwania AF może określać zarówno poszczególne epizody, jak również czas, od kiedy pacjent odczuwa zaburzenia rytmu.⁴

Migotanie przedsionków postępuje od krótkich, rzadko pojawiających się epizodów arytmii do dłuższych, częściej występujących napadów. W miarę upływu czasu (lata) u wielu pacjentów rozwija się utrwalona postać AF. Po kilku dekadach tylko u niewielkiego odsetka pacjentów bez schorzeń predysponujących do występowania AF utrzymuje się napadowe AF (2–3% pacjentów z AF).⁴² Rozkład nawrotów AF nie jest przypadkowy, ale ma charakter gromadny.^{51,11}

Termin "samotne AF" odnosi się zazwyczaj do osób w wieku < 60 lat bez klinicznych lub echokardiograficznych cech choroby układu krążenia lub płuc, w tym bez nadciśnienia tętniczego. Rokowanie u takich osób w aspekcie incydentów zakrzepowo-zatorowych i umieralności jest korzystne.⁴

Uporczywie szybki rytm komór podczas migotania przedsionków może powodować komorową kardiomiopatię rozstrzeniową. Niekorzystny wpływ AF może polegać również na zwiększaniu niedomykalności zastawki mitralnej.⁴

Migotanie przedsionków jest związane z powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi. Nieprawidłowo kurczące się przedsionki powodują zaburzenia przepływu krwi i zwiększo-

ne ryzyko powstania skrzeplin, głównie w uszku lewego przedsionka. Ogłuszenie lewego uszka po skutecznej kardiowersji może się przyczyniać do zwiększonego ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Skrzepliny mogą ulec przeniesieniu do krwioobiegu i stać się źródłem zatorów, głównie w krążeniu mózgowym. Do najpoważniejszych powikłań zakrzepowo-zatorowych AF należy udar niedokrwienny mózgu. Ryzyko wystąpienia udaru u pacjentów bez czynników ryzyka nie przekracza od 1% do 2%, w grupie umiarkowanego ryzyka wynosi od 3% do 5% rocznie, a w grupie dużego ryzyka $\geq 6\%$ rocznie. U chorych z AF nieotrzymujących właściwego leczenia przeciwkrzepliowego ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu jest zwiększone średnio 5-krotnie.⁴³ Powszechnie uważa się, że w ciągu pierwszych 24-48 godzin napadu migotania przedsionków ryzyko udaru jest stosunkowo małe – rośnie w miarę długości trwania napadu.

Migotanie przedsionków wiąże się ze wzrostem odległego ryzyka udaru mózgu, niewydolności serca oraz zgonu, szczególnie u kobiet.^{44,45} Współczynnik umieralności chorych z AF jest około 2-krotnie większy niż chorych z prawidłowym rytmem zatokowym.⁴⁶ Współczynnik umieralności związany jest ze stopniem zaawansowania podstawowej choroby serca.⁴⁷

Częstość niedokrwiennych udarów mózgu u chorych z migotaniem przedsionków bez wady zastawkowej wynosi około 5% (2-7 razy więcej niż u osób bez AF),⁴⁸ a częstość incydentów niedokrwiennych mózgu, w tym napadów przemijającego niedokrwienia mózgu (ang. *Transient Ischemic Attack*, TIA) i klinicznie niemych udarów mózgu, przekracza u nich 7%.⁴⁹ Ryzyko zgonów w udarach powstałych w przebiegu migotania przedsionków wzrasta z wiekiem – z 1,5% u osób w wieku 50-59 lat do 24% u chorych w wieku 80-89 lat.⁵⁰

2.7 Rozpoznanie i diagnostyka

U pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem AF należy zebrać dokładny wywiad lekarski.¹¹ Rozpoznanie migotania przedsionków można ustalić na podstawie wywiadów i badania przedmiotowego oraz potwierdzić elektrokardiograficznie. Celem wywiadów jest ustalenie:

- występowania i rodzaju objawów podmiotowych związanych z AF;
- formy AF;
- przyczyny oraz współistniejących czynników sercowych i pozasercowych, w tym stanów odwracalnych;
- odpowiedzi na uprzednio stosowane leczenie;
- możliwości rodzinnego występowania AF.

Na obecność migotania przedsionków w badaniu przedmiotowym może wskazywać: niemiernie tętno, niemiernie tętnienie żył szyjnych i zmienna głośność I tonu serca lub brak IV tonu serca, wcześniej słyszalnego podczas rytmu zatokowego, wada zastawko-

wa, nadciśnienie tętnicze lub niewydolność serca. Podobne objawy występują u chorych z trzepotaniem przedsionków, ale rytm bywa miarowy i sporadycznie mogą pojawiać się szybkie oscylacje tętna żylnego w obrębie żył szyjnych.⁴

Doraźne postępowanie u pacjentów z AF powinno się koncentrować na ograniczeniu objawów i ocenie ryzyka związanego z AF. Ocena kliniczna powinna obejmować określenie wyniku w skali *European Heart Rhythm Association* (EHRA)^{‡,51} oszacowanie ryzyka udaru mózgu (patrz rozdział 2.3.1) oraz poszukiwanie chorób predysponujących do wystąpienia AF i powikłań związanych z arytmia.¹¹

Należy ocenić 12-odprowadzeniowe EKG pod kątem cech strukturalnej choroby serca (np. ostry lub przebyty zawał serca, przerost LV, blok odnogi lub cechy preekscytacji komór, objawy kardiomiopatii lub niedokrwienia).¹¹ W skali EHRA uwzględniono tylko objawy, które można przypisać AF, ustępujące lub złagodzone po przywróceniu rytmu zatokowego lub w wyniku skutecznej kontroli częstotliwości rytmu komór.¹¹

W przypadku napadowego AF często konieczna jest rejestracja EKG ponad 24-godziną metodą Holtera. W przypadku przetrwałego lub utrwalonego AF ocenę rytmu serca przeprowadza się za pomocą badania holterowskiego lub EKG wysiłkowego. Wykonanie badania EKG zaleca się również w przypadku wystąpienia objawów sugerujących AF.

Do dodatkowych badań stosowanych w diagnostyce AF należą:^{11,43}

- badania laboratoryjne umożliwiające wykrycie przyczyny AF jak nadczynność tarczycy i zaburzenia poziomu elektrolitów,
- RTG klatki piersiowej w celu wykrycia przyczyny lub powikłań AF, powiększonych jam serca lub zastoju w krążeniu płucnym,
- echokardiografia w celu wykrycia przyczyny lub powikłania AF w przypadku nieorganicznych chorób serca, zwłaszcza obecność skrzepliny w lewym przedsionku i jego uszku.

W celu rozpoznania AF przed wystąpieniem pierwszego udaru u chorych w wieku 65 lat i powyżej zaleca się celowane badania przesiewowe w kierunku AF poprzez palpację pulsu, a następnie rejestrację EKG w przypadku nieregularnego pulsu.¹⁰

2.8 Leczenie migotania przedsionków

Na leczenie migotania przedsionków składają się 3 cele:

- 1) kontrola częstotliwości rytmu komór,
- 2) zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym,
- 3) korygowanie zaburzenia rytmu.

[‡] EHRA I: „bez objawów”; EHRA II: „objawy łagodne”, codzienna aktywność niezaburzona, EHRA III: „objawy ciężkie”, codzienna aktywność zaburzona; EHRA IV: „objawy uniemożliwiające funkcjonowanie”, codzienna aktywność niemożliwa.

Jeśli obrana terapia okaże się nieskuteczna, należy zastosować alternatywną. Zarówno leki, jak i ablacja są skuteczne w obu strategiach, a w szczególnych przypadkach bywa preferowane leczenie chirurgiczne. Leczeniem z wyboru w celu kontroli rodzaju rytmu jest farmakoterapia, a postępowaniem drugiego rzutu – ablacja w lewym przedsionku, szczególnie u chorych z objawowym samotnym AF. W celu kontroli częstotliwości rytmu również preferowana jest farmakoterapia, stosowana u większości chorych z AF. Ablacja węzła p-k ze stałą stymulacją często prowadzi do znacznego złagodzenia objawów, ale istnieją obawy dotyczące negatywnych skutków długotrwałej stymulacji prawej komory.⁴

Bez względu na obraną strategię, należy pamiętać o leczeniu przeciwzakrzepowym w celu zapobiegania incydentom zakrzepowo-zatorowym. Konieczność leczenia przeciwzakrzepowego zależy od oceny ryzyka udaru mózgu.

Leczenie pacjenta z AF powinno uwzględniać optymalną terapię chorób sercowo-naczyniowych towarzyszących migotaniu przedsionków.

Poniżej zestawiono odnalezione wytyczne i rekomendacje praktyki klinicznej dotyczące zapobiegania incydentom zatorowo-zakrzepowym opublikowane przez:

- PTK- Polskie Towarzystwo Kardiologiczne,⁵²
- ESC – Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. *European Society of Cardiology*),⁵³
- ACCF/AHA/HRA - *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association* we współpracy z ESC,^{54,55,56}
- ACCF/AHA/HRA/ESC - *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association/European Society of Cardiology*,⁵⁷
- ACCP - *American College of Chest Physicians*,⁵⁸
- CCS - *Canadian Cardiovascular Society*,⁵⁹
- NICE - *National Institute of Clinical Excellence*,^{64,65,66,67,68}
- SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁶⁰

2.8.1 Wytyczne Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 r.

Na stronie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego dostępne jest tłumaczenie wytycznych ESC z 2012 r. dotyczących postępowania u chorych z migotaniem przedsionków.¹⁰ Opis wytycznych przedstawiono w rozdz. 2.8.2.

2.8.2 Wytyczne *European Society of Cardiology* z 2012 r.

Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (*European Society of Cardiology*, ESC) zaleca leczenie przeciwzakrzepowe u wszystkich pacjentów z AF, z wyjątkiem chorych nieobciążonych ryzykiem udaru (występowanie izolowanego AF, wiek < 65 lat lub przeciwwskazania do leczenia przeciwzakrzepowego).

Ryzyko udaru mózgu u pacjentów z niezastawkowym AF powinno być wstępnie ocenione na podstawie skali ryzyka udaru mózgu. Skala CHA₂DS₂-VASc umożliwia identyfikację chorych z AF niskiego ryzyka udaru mózgu i jest równie dobra (a najpewniej lepsza) co skala CHADS₂ w wyodrębnianiu chorych, u których wystąpi udar lub incydent zakrzepowo-zatorowy.

Ocena ryzyka krwawienia za pomocą skali ryzyka powikłań krwotocznych powinna stanowić część kompleksowej oceny stanu pacjenta przed włączeniem leczenia przeciwzakrzepowego (rekomendowane jest stosowanie prostej skali HAS-BLED- patrz rozdz. 2.3.2, Tabela 5).

Do niedawna jedyną dostępną doustną terapią przeciwzakrzepową były leki z grupy antagonistów witaminy K (ang. *vitamin K antagonist*, VKA), których dawka uzależniona jest od wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalized ratio*, INR). Zapobieganie udarom mózgu poprzez terapię VKA jest skuteczne, jeśli indywidualny odsetek czasu terapii, w którym wskaźnik INR znajduje się w zakresie terapeutycznym (ang. *time in therapeutic range*, TTR)[§] wynosi co najmniej 70%.

Obecnie wyodrębnia się dwie dodatkowe grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (ang. *novel oral anticoagulants*, NOAC):

- doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (**dabigatran**)
- oraz doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban).

Ogólne zalecenia dotyczące profilaktyki przeciwzakrzepowej w zależności od kategorii ryzyka udaru mózgu u chorych z AF wg najnowszych wytycznych ESC przedstawiono w poniższej tabeli. Rekomendowane są VKA i nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (NOAC). Wytyczne wskazują, że w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z AF preferowane są NOAC, natomiast profilaktyka przy pomocy VKA stanowi opcję alternatywną (rysunek poniżej).

U większości pacjentów z AF, u których zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy rozważyć podanie jednego z NOAC (dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu), zamiast terapii przeciwzakrzepowej, regulowanej wysokością wskaźnika INR (zalecany poziom 2,0–3,0). Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe posiadają większą skuteczność, bezpieczeństwo oraz są łatwiejsze w stosowaniu w porównaniu z antagonistami witaminy K.

Przy wyborze terapii należy brać pod uwagę dane kliniczne pacjenta, przestrzeganie przez chorego zaleceń lekarskich, tolerancję leku i jego koszt.

W wytycznych z 2012 roku podkreślono, że kwas acetylosalicylowy ma niewielką skuteczność w zapobieganiu udarom, a jego stosowanie może być szkodliwe, ponieważ ry-

[§] 2,0-3,0 (docelowo 2,5).

zyko dużego powikłania krwotocznego (oraz krwawienia śródczaszkowego) po przyjmowaniu tego leku i po OAC jest porównywalne, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku..

Szczegółowe zalecenia zawarte w ESC 2012, w tym dotyczące nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych (NOAC) znajdują się w rozdz. 2.8.2.1.

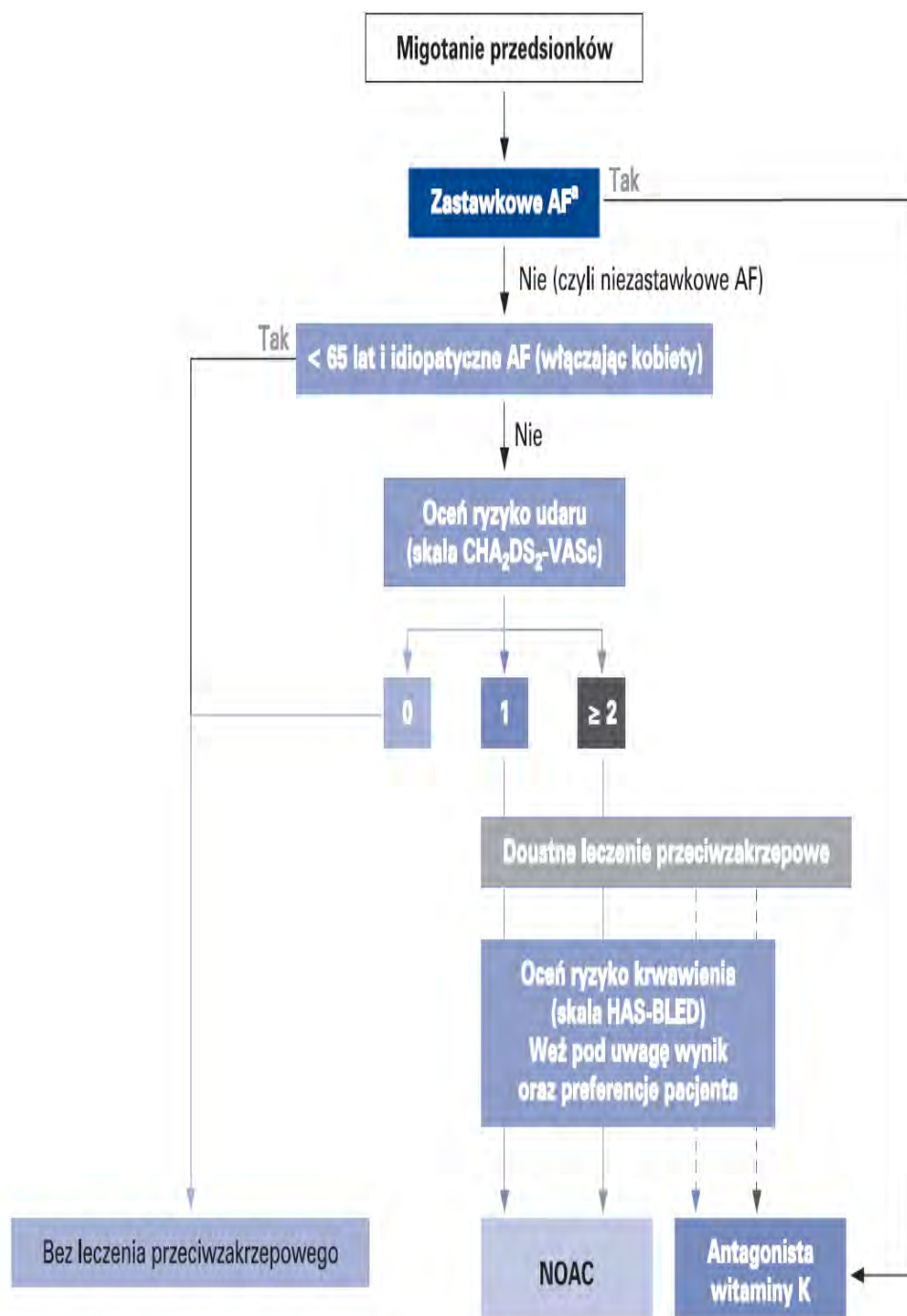
Tabela 14. Ogólne zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym w niezastawkowym migotaniu przedsionków wg wytycznych ESC 2012.¹⁰

Ocena wg CHA ₂ DS ₂ -VASC, pkt.	Zalecane postępowanie
0	nie zaleca się jakiegokolwiek terapii przeciwzakrzepowej
1	w zależności od ryzyka krwawienia i preferencji chorego zaleca się: <ul style="list-style-type: none">• antagonistę witaminy K w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0• bezpośredni inhibitor trombiny (dabigatran)• doustny inhibitor czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban)
≥ 2	przy braku przeciwwskazań zaleca się: <ul style="list-style-type: none">• antagonistę witaminy K w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0• bezpośredni inhibitor trombiny (dabigatran)• doustny inhibitor czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban)

Kobiety < 65. roku życia z izolowanym AF stanowią grupę niskiego ryzyka i nie powinny być leczone przeciwzakrzepowo (choć punktacja w skali CHA₂DS₂-VASC wynosi u nich 1 z racji płci).

U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (antagonistami witaminy K lub nowymi lekami przeciwzakrzepowymi), należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/dobę i kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/dobę.

Rysunek 3. Strategia profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków wg wytycznych ESC 2012 (źródło: polskie tłum. Wytycznych ESC 2012).¹⁰



U chorych, którzy odmawiają jakiegokolwiek terapii OAC lub jej nie tolerują z przyczyn innych niż krwawienie, należy rozważyć terapię przeciwplytkową kwasem acetylosalicylowym z kłpidogrelem lub mniej skuteczną monoterapię kwasem acetylosalicylowym. Jeśli istnieją przeciwwskazania do terapii OAC lub przeciwplytkowej, można rozważyć zamknięcie lub wycięcie uszka lewego przedsionka

Kolory: CHA₂DS₂-VASc; jasny niebieski = 0, niebieski = 1, szary ≥ 2

Linie: ciągła = najlepszy wybór; kreskowana = wybór alternatywny

^aObejmuje reumatyczną chorobę zastawkową i sztuczne zastawki

2.8.2.1 Szczegółowe zalecenia dotyczące zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym o podłożu innym niż wada zastawkowa¹⁰

Zaleca się (klasa zalecenia/poziom dowodu):

o w ramach informacji ogólnych:

- 1) stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego w celu zapobiegania incydom zakrzepowo-zatorowym u wszystkich chorych z AF z wyjątkiem tych, u których ryzyko wystąpienia takich incydom jest małe (izolowane AF, wiek <65 lat) lub u których występują przeciwwskazania do takiej terapii [I/A];
- 2) wybór leczenia przeciwzakrzepowego w zależności od bezwzględnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu/incydom zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia oraz od względnego ryzyka i korzyści z profilaktyki u danego pacjenta [I/A];
- 3) używanie skali CHA₂DS₂-VAsc w celu oceny ryzyka udaru mózgu u chorych z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa [I/A];**
 - a. u pacjentów z punkcją w skali CHA₂DS₂-VAsc równą 0 (np. wiek < 65 lat i izolowane AF) o niskim ryzyku, bez czynników ryzyka nie zaleca się jakiegokolwiek terapii przeciwzakrzepowej [I/B];
 - b. u chorych z ≥2 punktami w skali CHA₂DS₂-VAsc przy braku przeciwwskazań, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub bezpośredniego inhibitora trombiny (**dabigatranu**), lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/A];
 - c. u pacjentów z punkcją w skali CHA₂DS₂-VAsc równą 1, w zależności od ryzyka krwawienia i preferencji chorego, zaleca się doustne leczenie przeciwzakrzepowe za pomocą: antagonisty witaminy K, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 lub bezpośredniego inhibitora trombiny (**dabigatranu**), lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [IIa/A];
- 4) kobiety < 65. roku życia z izolowanym AF stanowią grupę niskiego ryzyka i nie powinny być leczone przeciwzakrzepowo (choć punkcja w skali CHA₂DS₂-VASC wynosi u nich 1 z racji płci) [IIa/B];

** W wytycznych z 2010 r. wskazywano na skalę CHADS₂: u pacjentów z wynikiem w skali CHADS₂ ≥ 2, przy braku przeciwwskazań, zaleca się długotrwałe leczenie doustnym antykoagulantem, uzależniając dawkę od poziomu INR, który powinien wynosić 2,0–3,0 (docelowo 2,5); u chorych obciążonych dużym ryzykiem (z 1 dużym lub ≥ 2 klinicznie istotnymi niedużymi czynnikami ryzyka) – stosowanie doustnego antykoagulantu (np. VKA w dawce dostosowywanej, aby INR mieścił się w przedziale 2,0–3,0), jeśli nie ma przeciwwskazań; u chorych obciążonych ryzykiem pośrednim (z 1 klinicznie istotnym niedużym czynnikiem ryzyka) – stosowanie doustnego antykoagulantu (np. VKA) albo ASA w dawce 75–325 mg/d; u pacjentów o małym ryzyku udaru mózgu (bez czynników ryzyka; są to zasadniczo pacjenci w wieku < 65 lat, z izolowanym AF i bez żadnego czynnika ryzyka) – stosowanie ASA w dawce 75–325 mg/d albo nie-stosowanie żadnej terapii przeciwzakrzepowej.

-
- 5) u pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na jakiekolwiek leczenie OAC (antagonistami witaminy K lub NOAC), należy rozważyć leczenie przeciwplatekcyjne za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–100 mg/d. i kłopidogrelem w dawce 75 mg/d. (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosalicylowym w dawce 75–325 mg/d [IIa/B];
- o w ramach terapii nowymi lekami przeciwzakrzepowymi:
- 6) u pacjentów z AF, u których zaleca się terapię OAC, a jednocześnie nie ma możliwości leczenia antagonistami witaminy K z wartością INR w zakresie 2,0–3,0 z powodu trudności z utrzymaniem terapeutycznego poziomu wskaźnika, z działaniami niepożądanymi leczenia antagonistami witaminy K lub brakiem możliwości monitorowania wskaźnika, zaleca się zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (**dabigatranu**) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [I/B];
- 7) u większości pacjentów z AF o podłożu innym niż wada zastawkowa, u których zalecana jest terapia przeciwzakrzepowa, zamiast antagonisty witaminy K z utrzymaniem wskaźnika INR 2,0–3,0 należy (po uwzględnieniu względnego stosunku korzyści do ryzyka) rozważyć zastosowanie jednego z NOAC: bezpośredniego inhibitora trombiny (**dabigatranu**) lub doustnego inhibitora czynnika Xa (np. rywaroksabanu, apiksabanu) [IIa/A];
- 8) w przypadku leczenia **dabigatranem** u większości pacjentów zaleca się dawkę 150 mg b.i.d., natomiast dawka 110 mg b.i.d. jest rekomendowana w przypadku:
- a. osób starszych ≥ 80 . roku życia;
 - b. jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu);
 - c. wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacji w skali HAS-BLED ≥ 3);
 - d. niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/B];
- 9) w przypadku leczenia rywaroksabanem u większości pacjentów zaleca się dawkę 20 mg/d., natomiast dawka 15 mg/d. jest rekomendowana w przypadku:
- a. wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED ≥ 3);
 - b. niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min) [IIa/C];
- 10) w przypadku terapii NOAC należy ocenić wyjściową funkcję nerek (pomiar CrCl), a następnie powtórzyć badanie raz w roku, jednak u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zaleca się pomiar CrCl 2–3 razy w roku [IIa/B];
- 11) nowe doustne leki przeciwzakrzepowe (**dabigatran**, rywaroksaban, apiksaban) nie są zalecane u chorych z istotną niewydolnością nerek (CrCl < 30 ml/min) [III/A];
-

o w ramach leczenia powikłań krwotocznych:

12) ocenę ryzyka krwawienia przy zleceniu leczenia przeciwzakrzepowego (niezależnie: antagonisty witaminy K, NOAC, kwas acetylosalicylowy/klopidogrel czy kwas acetylosalicylowy [I/A]);

13) używanie skali HAS-BLED do ilościowej oceny ryzyka krwawienia; wynik ≥ 3 wskazuje na „wysokie ryzyko” oraz konieczność zachowania ostrożności i regularnej oceny po wdrożeniu leczenia przeciwzakrzepowego OAC lub terapii przeciwplatekowej [IIa/A];

należy brać pod uwagę odwracalne czynniki ryzyka [np. niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niestabilny poziom INR podczas terapii antagonistami witaminy K, równocześnie stosowane leki (kwas acetylosalicylowy, NSAID itp.), alkohol itp.] [IIa/B];

skalę HAS-BLED należy stosować w celu identyfikacji czynników ryzyka krwawienia możliwych do skorygowania, ale skala ta nie powinna być używana w celu wykluczenia chorych z terapii przeciwzakrzepowej [IIa/B];

14) ryzyko dużego krwawienia związane z leczeniem przeciwplatekowym (terapia skojarzona kwasem acetylosalicylowym z klopidogrelem oraz monoterapia kwasem acetylosalicylowym, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku) jest porównywalne do ryzyka związanego z OAC [IIa/B];

o w przypadku kardiowersji:

15) w przypadku czasu trwania AF ≥ 48 h lub o nieznanym czasie trwania zaleca się leczenie doustnym antykoagulantem (INR 2,0–3,0 lub **dabigatranem**) przez co najmniej 3 tygodnie przed kardiowersją oraz przez co najmniej 4 tygodnie po kardiowersji, niezależnie od metody przywrócenia rytmu zatokowego (kardiowersja elektryczna lub farmakologiczna lekiem podanym p.o. lub i.v.) [I/B];

16) u pacjentów z czynnikami ryzyka udaru mózgu lub nawrotu AF leczenie przeciwzakrzepowe (za pomocą antagonisty witaminy K z utrzymanym INR 2,0–3,0 lub NOAC) należy kontynuować do końca życia, niezależnie od trwałego przywrócenia rytmu zatokowego po kardiowersji [I/B].

2.8.3 Wytyczne American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association z 2011 r.

W 2011 r. amerykańskie towarzystwa naukowe *the American College of Cardiology Foundation* (ACCF), *the American Heart Association* (AHA) opublikowały aktualizację wytycznych z 2006 r. we współpracy z *the European Society of Cardiology*, *the European Heart Rhythm Association* i *the Heart Rhythm Society*.^{61,62} W momencie zatwierdzania dokumentu dabigatran nie był jeszcze zarejestrowany przez FDA i dlatego nie umieszczono go w pierwszej wersji wytycznych. Pozycję dabigatranu określono w zaktualizowanej drugiej wersji dokumentu (patrz poniżej).⁶³

Podsumowanie zalecanej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z AF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z AF wg wytycznych ACCF/AHA/HRA z 2012 roku.

Ryzyko udaru	Zalecane postępowanie
≥ 1 czynnik wysokiego* lub umiarkowanego** ryzyka udaru	<ul style="list-style-type: none">• przewlekłe leczenie antagonistą witaminy K w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0• lekiem alternatywnym dla warfaryny jest dabigatran
1 umiarkowany lub ≥ 1 mniej udokumentowany*** czynnik ryzyka udaru	<ul style="list-style-type: none">• profilaktyka przeciwzakrzepowa antagonistą witaminy K lub kwasem acetylosalicylowym w zależności od ryzyka wystąpienia powikłań krwotocznych• lekiem alternatywnym dla warfaryny jest dabigatran
niskie ryzyko udaru	<ul style="list-style-type: none">• kwas acetylosalicylowy w dawce 81-235 mg/dobę jako alternatywa dla antagonisty witaminy K

*czynniki wysokiego ryzyka udaru: przebyty udar mózgu, TIA lub zator, zwężenie ujścia mitralnego, proteza zastawkowa serca; ** czynniki umiarkowanego ryzyka udaru: wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie, niewydolność serca oraz frakcja wyrzutowa lewej komory ≤ 35%, cukrzyca; ***mniej udokumentowane czynniki ryzyka udaru: płeć żeńska, wiek 65-74 lat, choroba wieńcowa, tyreotoksykoza.

Zalecenia w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych:⁶¹

A. Klasa I:

- 1) leczenie przeciwzakrzepowe w celu prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych jest zalecane u wszystkich chorych z AF, z wyjątkiem samotnego AF lub z przeciwwskazaniami (poziom wiarygodności A);
- 2) wybór leku przeciwzakrzepowego powinien bazować na ocenie ryzyka bezwzględnego udaru mózgu i krwawienia oraz na ryzyku względnym i korzyści dla danego pacjenta (poziom wiarygodności A);
- 3) u chorych bez mechanicznych zastawek serca, z wysokim ryzykiem udaru zalecana jest przewlekła terapia przeciwkrzepliwa z zastosowaniem antagonisty witaminy K w dawce dobranej tak, aby osiągnąć docelowe INR 2,0-3,0, chyba że występują przeciwwskazania; czynniki związane z najwyższym ryzykiem udaru u chorych z AF to wcześniejsze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (udar, TIA, zespół zakrzepowo-zatorowy w krążeniu dużym) i reumatyczne zwężenie zastawki mitralnej (poziom wiarygodności A);
- 4) leczenie przeciwkrzepliwe przy użyciu antagonisty witaminy K zalecane jest u chorych z > 1 umiarkowanym czynnikiem ryzyka [wiek ≥ 75 lat, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, upośledzona czynność skurczowa lewej komory (frakcja wyrzutowa lewej komory ≤ 35% lub

- frakcja skracania lewej komory < 25%) i cukrzyca (poziom wiarygodności A)];
- 5) INR powinien być wyznaczany co najmniej raz na tydzień podczas terapii inicjującej i raz w miesiącu, gdy antykoagulacja jest stabilna (poziom wiarygodności A);
 - 6) aspiryna (w dawce 81-325 mg/d) zalecana jest jako alternatywa dla antagonistów witaminy K u chorych z niskim ryzykiem lub u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych antykoagulantów (poziom wiarygodności A);
 - 7) u chorych z AF z mechanicznymi zastawkami serca docelowa intensywność leczenia antykoagulantem powinna zależeć od typu protezy, utrzymując INR \geq 2,5 (poziom wiarygodności B);
 - 8) **dabigatran** może być stosowany jako terapia alternatywna dla warfaryny w prewencji udaru i zespołu zakrzepowo-zatorowego w krążeniu dużym u chorych z AF od napadowego do utrwalonego i czynnikami ryzyka udaru lub embolizacji ogólnoustrojowej, którzy nie mają zastawki protetycznej serca lub hemodynamicznie istotnej wady zastawki serca, ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) lub zaawansowanej choroby wątroby (zaburzenia podstawowej funkcji krzepnięcia) (poziom wiarygodności B);⁶³

B. Klasa IIa:

- 1) w prewencji pierwotnej incydentów zakrzepowo-zatorowych u chorych z niezastawkowym AF, którzy mieli 1 z następujących potwierdzonych czynników ryzyka, leczenie przeciwzakrzepowe zarówno ASA, jak i antagonistą witaminy K jest uzasadnione, na podstawie oceny ryzyka powikłań krwotocznych, zdolności do bezpiecznego utrzymania przewlekłej antykoagulacji i preferencji pacjenta: wiek \geq 75 lat (szczególnie u kobiet), nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, upośledzona czynność skurczowa lewej komory lub cukrzyca (poziom wiarygodności A);
- 2) u chorych z niezastawkowym AF, którzy mieli \geq 1 z następujących słabiej zwalidowanych czynników ryzyka, leczenie przeciwzakrzepowe zarówno ASA, jak i antagonistą witaminy K jest uzasadnione w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych: wiek 65-74, płeć żeńska, choroba wieńcowa; wybór leku powinien uwzględniać ryzyko powikłań krwotocznych, zdolność do bezpiecznego utrzymania przewlekłej antykoagulacji i preferencje pacjenta (poziom wiarygodności B);
- 3) uzasadniony jest wybór leczenia przeciwzakrzepowego przy użyciu tych samych kryteriów niezależnie od rodzaju AF – napadowe, trwałe lub utrwalone (poziom wiarygodności B);

-
- 4) u chorych z AF bez mechanicznej zastawki protetycznej serca uzasadnione jest przerwanie leczenia przeciwzakrzepowego do 1 tyg. bez zastępowania heparyną w przypadku zabiegów chirurgicznych lub diagnostycznych, które niosą za sobą ryzyko krwawienia (poziom wiarygodności C);
 - 5) zasadne jest dokonywanie ponownej oceny potrzeby leczenia przeciwzakrzepowego w regularnych odstępach czasu (poziom wiarygodności C).

C. Klasa IIb:

- 1) u chorych ≥ 75 . r. ż. ze zwiększonym ryzykiem krwawień, bez przeciwwskazań do stosowania OAC i u chorych z umiarkowanymi czynnikami ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych, którzy nie tolerują leczenia przeciwzakrzepowego o standardowej intensywności – INR 2,0-3,0 lub przy niższym docelowym INR 2,0 (zakres 1,6-2,5), można rozważyć pierwotną prewencję udaru niedokrwienego lub zespołu zakrzepowo-zatorowego w krążeniu dużym (poziom wiarygodności C);
- 2) kiedy zabiegi chirurgiczne wymagają przerwania OAC na dłużej niż 1 tydzień u chorych wysokiego ryzyka, mogą być podawane HNF lub HDCz w podskórnej iniekcji, jednakże skuteczność takiego leczenia alternatywnego w tej sytuacji jest niepewna (poziom wiarygodności C);
- 3) po zabiegu PCI lub rewaskularyzacji u chorych z AF niskie dawki ASA (<100 mg/d) i/lub kłopidogrelu (75 mg/d) mogą być podawane równocześnie z lekami przeciwzakrzepowymi, aby zapobiec incydentom niedokrwienia mięśnia sercowego, ale strategie te nie zostały dokładnie ocenione i są związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (poziom wiarygodności C);
- 4) u chorych poddawanych PCI, leczenie przeciwzakrzepowe może zostać przerwane w celu prewencji krwawienia w miejscu nakłucia tętnicy obwodowej, ale podanie antagonisty witaminy K powinno być wznowione po zabiegu tak szybko, jak to możliwe, a dawka powinna być dostosowana do osiągnięcia INR w zakresie terapeutycznym; ASA może być podawany tymczasowo podczas przerwy, ale leczenie podtrzymujące powinno składać się ze skojarzenia kłopidogrelu (75 mg/d) z warfaryną (INR 2,0-3,0); kłopidogrel powinien być podawany przez co najmniej 1 miesiąc po implantacji stentu metalowego, co najmniej 3 miesiące po wszczepieniu stentu uwalniającego sirolimus, co najmniej 6 miesięcy w przypadku wszczepienia stentu uwalniającego paklitaksel i ≥ 12 mies. u wybranych chorych. Po tym okresie podanie warfaryny może być kontynuowane w postaci monoterapii w przypadku braku kolejnych zdarzeń wieńcowych; intensywność dawkowania musi być dokładnie regulowana w przypadku podawania warfaryny w skojarze-

niu z kłopidogrelem lub niskimi dawkami ASA (poziom wiarygodności C);

- 5) u chorych < 60 r. ż. z AF bez chorób serca lub czynników ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (samotny AF), ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych jest niskie bez leczenia i skuteczność ASA w prewencji pierwotnej udaru w stosunku do ryzyka krwawienia nie została ustalona (poziom wiarygodności C);
- 6) u chorych z AF, u których utrzymał się udar niedokrwienny lub zatorowość w krążeniu dużym podczas leczenia lekami przeciwzakrzepowymi z niską intensywnością (INR 2,0-3,0), bardziej sensowne zamiast dodania czynnika przeciw płytkowego może być podwyższenie intensywności leczenia przeciwzakrzepowego do maksymalnej wartości docelowej INR (3,0-3,5) (poziom wiarygodności C);
- 7) skojarzone leczenie przeciwzakrzepowe z leczeniem przeciw płytkowym: dodanie kłopidogrelu do ASA, aby zmniejszyć ryzyko ciężkich zdarzeń naczyniowych, w tym udaru, może być rozważane u pacjentów z AF, u których terapia OAC przy zastosowaniu warfaryny jest nieodpowiednia ze względu na preferencje pacjenta lub ocenę lekarza zdolności pacjenta do bezpiecznego utrzymania antykoagulacji (poziom wiarygodności B);⁶²

D. Klasa III:

1. długotrwałe leczenie przeciwzakrzepowe przy użyciu antagonisty witaminy K nie jest zalecane w prewencji pierwotnej udaru u chorych <60 r. ż. bez choroby serca (samotne AF) lub jakiegokolwiek czynnika ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych (poziom wiarygodności C).

2.8.4 Połączone wytyczne *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association/European Society of Cardiology*

W 2013 r. ACCF/AHA/HRA/ESC wydały wytyczne leczenia chorych z migotaniem przedsionków⁵⁷ stanowiące połączenie wytycznych ACCF/AHA/ESC z 2006 r. i ACCF/AHA/HRS z 2011 r.

Zalecenia w prewencji incydentów zakrzepowo-zatorowych pokrywają się z wytycznymi *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Association* z 2011 r.^{61,62,63}

2.8.5 Wytyczne *American College of Chest Physicians* z 2012 r.⁵⁸

Wytyczne rekomendują stratyfikację chorych z AF pod względem czynników predysponujących do wystąpienia udaru niedokrwinnego wg skali CHADS₂. Długotrwała profilaktyka przeciwzakrzepowa VKA zalecana jest u wszystkich pacjentów z AF po przebytym udarze, TIA lub zatorowości układowej.

U pacjentów z AF (w tym z napadowym AF), leczonych doustnymi antykoagulantami preferowany jest **dabigatran 150 mg 2 razy dziennie** niż antagonisty witaminy K (docelowy INR 2,0-3,0).

Strategię profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z AF przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z AF wg wytycznych ACCP.

Kategoria ryzyka udaru	Liczba punktów w skali CHADS ₂	Zalecane postępowanie
niskie	0	<ul style="list-style-type: none">• brak terapii preferowany w odniesieniu do leczenia przeciwzakrzepowego;• monoterapia kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) preferowany w odniesieniu do leczenia skojarzonego aspiryną z kłopidogrelem• doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do braku leczenia;• doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i kłopidogrelu;
umiarkowane	1	<ul style="list-style-type: none">• w przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) z kłopidogrelem preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym w monoterapii• doustne antykoagulanty preferowane w odniesieniu do braku leczenia, terapii kwasem acetylosalicylowym (75-325 mg/dobę) lub skojarzeniem aspiryny i kłopidogrelu;
wysokie	2	<ul style="list-style-type: none">• w przypadku przeciwwskazań do antykoagulacji lub innych powodów leczenie skojarzone kwasem acetylosalicylowym z kłopidogrelem preferowane w odniesieniu do leczenia kwasem acetylosalicylowym w monoterapii (75-325 mg/dobę);• u pacjentów leczonych doustnymi antykoagulantami preferowany jest dabigatran 150 mg 2 razy dziennie niż antagonisty witaminy K (docelowy INR 2,0-3,0)

2.8.6 Wytyczne *Canadian Cardiovascular Society* z 2012 r.⁵⁹

W wytycznych kanadyjskich rekomendowana jest stratyfikacja wszystkich chorych z AF pod względem ryzyka udaru wg skali CHADS₂ oraz ryzyka powikłań krwotocznych za pomocą skali HAS-BLED.

U pacjentów, u których jest wskazana profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy stosować doustne antykoagulanty lub kwas acetylosalicylowy w zależności od występujących czynników ryzyka.

Jeżeli wskazana jest profilaktyka doustnym antykoagulantem sugeruje się stosowanie u większości pacjentów **dabigatranu**, rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu w Kanadzie) zamiast warfaryny. Przewaga korzyści terapii tymi lekami nad warfaryną jest mniejsza u chorych leczonych warfaryną, u których nie ma ryzyka powikłań krwotocznych a wskaźnik INR jest dobrze kontrolowany.

Strategię profilaktyki przeciwzakrzepowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z AF wg wytycznych CCS.

Liczba punktów wg skali CHADS ₂	Dodatkowe czynniki ryzyka udaru	Zalecane leczenie przeciwzakrzepowe
0	brak	brak terapii
	płeć żeńska lub choroba naczyniowa	ASA w dawce 75-325 mg/dobę
	wiek ≥ 65 lat lub płeć żeńska i jednoczesne występowanie choroby naczyniowej	doustny lek przeciwzakrzepowy*
1	-	doustny antykoagulant (u większości chorych);* alternatywą może być ASA 75-325 mg/dobę w zależności od stosunku ryzyka do korzyści
≥ 2	-	doustny lek przeciwzakrzepowy*

* u większości pacjentów zamiast warfaryny sugeruje się stosowanie dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu (po zarejestrowaniu wskazania w Kanadzie).

2.8.7 Wytyczne *National Institute of Care Excellence* z 2013 r.

National Institute for Health and Clinical Excellence wydał również wytyczne dotyczące leczenia chorych z migotaniem przedsionków, ale nie zostały one opisane z powodu starych doniesień w nich zawartych (wytyczne pochodzą z 2006 r.).⁶⁴ W trakcie przygotowywania przez NICE jest aktualizacja wytycznych (planowana data ukończenia to czerwiec 2014 r.).⁶⁵

Istnieją oddzielnie wytyczne NICE dotyczące nowych leków przeciwzakrzepowych: dabigatranu, rywaroksabanu i apiksabanu.^{66,67,68}

Dabigatran stanowi opcję leczniczą w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁶⁶

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA,
- wiek \geq 75 lat,
- wiek \geq 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Rywaroksaban jest zalecany jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁶⁷

- zastoinowa niewydolność serca,
- nadciśnienie,
- wiek \geq 75 lat,
- cukrzyca,
- przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności.

Apiksaban jest zalecany jako opcja lecznicza w prewencji udarów i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁶⁸

- przebyty udar lub przemijający napad niedokrwienności,
- wiek \geq 75 lat,
- nadciśnienie,
- cukrzyca,
- objawowa niewydolność serca.

2.8.8 Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* z 2013 r.⁶⁰

Wytyczne *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) rekomendują ocenę ryzyka udaru u chorych z AF za pomocą skali CHADS₂ lub skali CHA₂DS₂-VASc.

Strategię profilaktyki przeciwzakrzepowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Pacjenci z AF, u których występuje niskie ryzyko udaru nie wymagają leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjentów z więcej niż jednym czynnikiem ryzyka udaru zaleca się stosowanie VKA lub nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

Etaksylan dabigatranu, rywaroksaban i apiksaban zostały zaakceptowane przez szkockie konsorcjum medyczne (ang. *Scottish Medicines Consortium*) w profilaktyce udarów u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.

Tabela 18. Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych z AF wg wytycznych SIGN z 2013 roku.

Ryzyko udaru	Zalecane postępowanie
≥ 1 czynnik ryzyka udaru* wg skali CHADS ₂ lub CHA ₂ DS ₂ -VASc	antagonista witaminy K (warfaryna) w dawce umożliwiającej utrzymanie wskaźnika INR w zakresie 2,0-3,0 nowe doustne leki przeciwzakrzepowe
brak czynników ryzyka udaru** (wiek < 65 lat i izolowane migotanie przedsionków)	leczenie przeciwzakrzepowe nie jest wymagane

* klinicznie istotny; ** w przypadku skali CHA₂DS₂-VASc możliwość wyniku = 1 przyznanego ze względu na płeć żeńską;

profilaktyka przeciwplatekowa nie jest zalecana u pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań do stosowania antagonistów witaminy K lub nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych.

2.9 Rekomendacje refundacyjne dla dabigatranu

Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency*, EMA, Europa) zatwierdziła dabigatran w dawce 150 lub 110 mg w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁷⁹

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA,
- wiek ≥ 75 lat,
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration*, FDA, USA) zatwierdziło dabigatran w celu zmniejszenia ryzyka udaru i zatorowości w krążeniu dużym u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków (kapsułki 75 mg i 150 mg do podania doustnego, nie zatwierdzono kapsułek 110 mg). Dawkowanie w charakterystyce Produktu Leczniczego: u chorych z klirensiem kreatyniny > 30 ml/min dabigatran w dawce 150 mg/2 x dz., z klirensiem kreatyniny 15-30 ml/min w dawce 75 mg/2 x dz.⁶⁹

Poniżej opisano specyficzne rekomendacje refundacyjne dotyczące dabigatranu u chorych z AF wybranych agencji HTA.

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*, Wielka Brytania) rekomenduje eteksylanu dabigatranu w prewencji udaru i zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków w ramach zarejestrowanego wskazania, tj. u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁷²

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA,
- wiek ≥ 75 lat,
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Decyzja o tym, czy rozpocząć leczenie eteksylanem dabigatranu powinna zostać podjęta po poinformowaniu pacjenta o ryzyku i korzyściach dabigatranu w porównaniu z warfaryną. U chorych leczonych warfaryną należy rozważyć potencjalne ryzyko i korzyści ze zmiany leczenia na dabigatran, biorąc pod uwagę kontrolę INR.⁷²

Zgodnie z najnowszą rekomendacją **Canadian Expert Drug Advisory Committee** (CEDAC) na stronie agencji kanadyjskiej HTA (*the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH) rekomendowane wskazania dla dabigatranu stanowią prewencja udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie z następujących kryteriów:⁷³

- chorzy z CHADS₂ ≥ 1;

- chorzy, u których nie można łatwo osiągnąć właściwej antykoagulacji za pomocą warfaryny.

Do powodów pozytywnej rekomendacji CEDAC należą:⁷³

- wyniki dużego otwartego randomizowanego badania klinicznego RE-LY z grupą kontrolną;
- w rekomendowanych dawkach, koszt terapii dziennej dabigatranem (110 mg^{††} lub 150 mg 2xd; 3,20 USD) jest równy kosztowi apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg 2xd; 3,20 USD), ale jest większy niż koszt warfaryny (2 mg lub 10 mg 1x; 0,07 USD), ASA (80-325 mg/d; 0,01 USD) i rywaroksabanu (15 mg lub 20 mg 1x; 2,84 USD).

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, Australia) zarekomendowało eteksylan dabigatranu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁷⁴

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA,
- wiek ≥75 lat,
- wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Eteksylan dabigatranu został zaakceptowany przez **Scottish Medicines Consortium** (SMC, Szkocja) w prewencji udaru i zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków w ramach zarejestrowanego wskazania, tj. u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁷⁵

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA,
- wiek ≥75 lat,
- wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Haute Autorité de Santé (HAS, Francja) rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych i listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego dabigatranu we wskazaniu "prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka"

^{††} U osób starszych.

ka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa; frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, ≥II kl. wg NYHA; wiek ≥75 lat; wiek ≥65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.”⁷⁶

W agencjach oceny technologii medycznych w Szwecji (*Swedish Council on Health Technology Assessment, SBU*)⁷⁷, Niemczech (*Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, ang. German Institute for Medical Documentation and Information, DIMDI*)⁷⁸ nie ma specyficznych rekomendacji dotyczących dabigatranu u chorych z AF.

Rekomendacje refundacyjne zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 19. Rekomendacje refundacyjne.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
NICE, Wielka Brytania	Pradaxa w prewencji udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka	<p>NICE rekomenduje stosowanie eteksylanu dabigatranu w prewencji udaru i zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków w ramach zarejestrowanego wskazania, tj. u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyty udar, przemijający napad niedokrwienny lub zatorowość systemowa, • frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%, • objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA, • wiek ≥ 75 lat, • wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.
CEDAC/CADTH, Kanada	Pradaxa w prewencji udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków spełnia-	CEDAC/CADTH rekomenduje dabigatran we wskazaniu prewencji udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków, którzy spełniają wszystkie z następujących kryteriów:

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC, Australia	Pradaxa 150 mg i 110 mg w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka	<p data-bbox="483 277 768 304">jących określone kryteria</p> <ul data-bbox="936 277 2047 352" style="list-style-type: none"> • chorzy z CHADS₂ ≥ 1; • chorzy, u których nie można łatwo osiągnąć właściwej antykoagulacji za pomocą warfaryny. <p data-bbox="936 368 1559 395">Do powodów pozytywnej rekomendacji CEDAC należą:</p> <ul data-bbox="936 411 2047 596" style="list-style-type: none"> • wyniki dużego otwartego randomizowanego badania klinicznego RE-LY z grupą kontrolną; • w rekomendowanych dawkach, koszt terapii dziennej dabigatranem (110 mg lub 150 mg 2xd; 3,20 USD) jest równy kosztowi apiksabanu (2,5 mg lub 5 mg 2xd; 3,20 USD), ale jest większy niż koszt warfaryny (2 mg lub 10 mg 1x; 0,07 USD), ASA (80-325 mg/d; 0,01 USD) i rywaroksabanu (15 mg lub 20 mg 1x; 2,84 USD). <p data-bbox="936 612 1196 639">Powody rekomendacji:</p> <ul data-bbox="936 655 2047 948" style="list-style-type: none"> • w dużym otwartym badaniu kontrolowanym z randomizacją (RE-LY) roczny odsetek występowania udaru lub zatorowości systemowej był istotnie statystycznie mniejszy w grupie DAB 150 mg/2xd w porównaniu z WAR (brak istotnej statystycznie różnicy dla DAB 110 mg/2xd vs WAR); we wcześniej zaplanowanej analizie podgrup korzyść DAB 150 mg/2xd w porównaniu z WAR była obserwowana głównie w ośrodkach, w których nie udało się uzyskać właściwej kontroli INR; • w zalecanych dawkach, koszt terapii dziennej DAB (110 mg/2xd lub 150 mg/2xd) wynosi tyle, co koszt apiksabanu, ale jest większy od kosztu warfaryny, aspiryny i rywaroksabanu. <p data-bbox="936 963 2047 1070">PBAC rekomenduje eteksylan dabigatranu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:</p> <ul data-bbox="936 1086 2047 1337" style="list-style-type: none"> • przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, • frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%, • objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA, • wiek ≥ 75 lat, • wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC, Szkocja	Pradaxa w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka	<p>Decyzja podjęta została w oparciu o akceptowalny współczynnik kosztów-użyteczności dla dabigatranu w porównaniu z warfaryną.</p> <p>SMC rekomenduje dabigatran w prewencji udaru i zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków w ramach zarejestrowanego wskazania, tj. u chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa, • frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%, • objawowa niewydolność serca, \geq II kl. wg NYHA, • wiek ≥ 75 lat, • wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze. <p>Dabigatran był co najmniej tak samo skuteczny jak VKA w prewencji udaru lub zatorowości systemowej w dużym, otwartym badaniu klinicznym chorych z AF z co najmniej 1 czynnikiem ryzyka; nie był związany ze zwiększonym ryzykiem dużych krwawień. Ocena ekonomiczna potwierdza stosowanie dabigatranu w terapii sekwencyjnej (redukcja dawki ze 150 mg/2xd do 110 mg/2xd u chorych ≥ 80 r.ż.), niezależnie od alternatywnego leczenia – WAR, ASA lub „braku terapii”.</p>
HAS, Francja	Pradaxa 110 mg i 150 mg w prewencji udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z ≥ 1 czynnikiem ryzyka	<p>HAS rekomenduje włączenie na listę leków refundowanych i listę leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego dabigatranu we wskazaniu <i>“prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa; frakcja wyrzutowa lewej komory serca <40%; objawowa niewydolność serca, \geqII kl. wg NYHA; wiek ≥ 75 lat; wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze”</i></p>

3 Interwencja - dabigatran

3.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące eteksylanu dabigatranu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁷⁹

Tabela 20. Zestawienie danych dotyczących dabigatranu.

Nazwa międzynarodowa	dabigatran etexilate
Nazwa handlowa	Pradaxa®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe (B 01 AE 07)
Postać	kapsułki twarde
Dawka	150 mg lub 110 mg, lub 75 mg*
Data dopuszczenia do obrotu	18 marca 2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/442/001-019
Podmiot odpowiedzialny	Boehringer Ingelheim International GmbH D-55216 Ingelheim am Rhein Niemcy

* zarejestrowana jedynie w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.

3.2 Mechanizm działania

Dabigatran należy do grupy bezpośrednich inhibitorów trombiny (kod ATC: B01AE07).

Etksylan dabigatranu jest niskocząsteczkowym prolekiem pozbawionym działania farmakologicznego. Po podaniu doustnym substancja ta szybko się wchłania i ulega przemianie do dabigatranu w drodze katalizowanej przez esterazę hydrolizy w osoczu i w wątrobie. Dabigatran jest silnie działającym, kompetycyjnym, odwracalnym, bezpośrednim inhibitorem trombiny i główną substancją czynną znajdującą się w osoczu.

Zahamowanie trombiny (proteazy serynowej) zapobiega powstawaniu zakrzepu, ponieważ substancja ta umożliwia przemianę fibrynogenu w fibrynę w trakcie kaskady krzepnięcia. Dabigatran hamuje również wolną trombinę, trombinę związaną z fibryną i agregację płytek indukowaną trombiną.

Badania kliniczne fazy II pokazały, że istnieje ścisły związek pomiędzy stężeniem dabigatranu w osoczu a działaniem przeciwzakrzepowym. Dabigatran powoduje wydłużenie czasu trombinowego (TT), ECT i APTT.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności eteksylanu dabigatranu pochodzą z badania RELY⁸⁵ wieloośrodkowego, wielonarodowego, badania z randomizacją w grupach równoległych dwóch zaślepionych dawek eteksylanu dabigatranu (110 mg i 150 mg dwa razy na dobę) w porównaniu do warfaryny podawanej metodą otwartej próby u pacjentów z migotaniem przedsionków z grupy umiarkowanego lub wysokiego ryzyka udaru i zatorowości systemowej. Celem pierwszorzędowym badania było określenie, czy eteksylan dabigatranu był nie gorszy niż warfaryna w zmniejszaniu częstości występowania złożonego punktu końcowego w postaci udaru i zatorowości systemowej. Analizowano również przewagę statystyczną.

3.3 Zarejestrowane wskazania

Dabigatran jest wskazany w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowozatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego (dawka 75 mg lub 110 mg).

Dabigatran w dawce 150 mg lub 110 mg wskazany jest w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa,
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%,
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA,
- wiek ≥ 75 lat,
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

3.4 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania dabigatranu należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min);
- czynne, istotne klinicznie krwawienie;
- zmiana lub schorzenie uważane za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia, w tym czynnego lub w przeszłości owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwory złośliwe obarczone wysokim ryzykiem krwawienia, nie-

dawny uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, niedawny zabieg chirurgiczny mózgu, rdzenia kręgowego lub okulistyczny, niedawne krwawienie śródczaszkowe, stwierdzone lub podejrzewane żylaki przełyku, malformacje tętniczo-żylne, tętniaki naczyniowe lub istotne nieprawidłowości naczyniowe w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu;

- leczenie skojarzone z jakimikolwiek produktami przeciwzakrzepowymi np. niefrakcjonowana heparyna, heperyiny drobnocząsteczkowe (enoksaparyna, dalteparyna, itp.) pochodne heparyny (fondaparynuks itp.) doustne antykoagulanty (warfaryna, rywaroksaban, apiksaban itp.) z wyjątkiem okoliczności związanych z zamianą terapii na lub z dabigatranem, lub kiedy heparyna niefrakcjonowana jest podawana w dawkach niezbędnych do podtrzymania drożności cewników w naczyniach centralnych żylnych lub naczyniach tętniczych;
- zaburzenie czynności wątroby lub choroba wątroby o potencjalnym niekorzystnym wpływie na przeżycie;
- leczenie skojarzone ze stosowanymi układowo ketokonazolem, cyklosporyną, itrakonazolem, takrolimusem i dronedaronem,
- stan po wszczępieniu sztucznej zastawki serca wymagający leczenia przeciwzakrzepowego.

3.5 Dawkowanie

Zalecana dawka dobową dabigatranu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej czynników ryzyka wynosi 300 mg, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

Dla następujących grup pacjentów zalecaną dobową dawką dabigatranu jest 220 mg przyjmowaną w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę.

- pacjenci w wieku 80 lat i starsi;
- pacjenci jednocześnie przyjmujący werapamil.

Dla następujących grup pacjentów, dawkę dobową dabigatranu 300 mg lub 220 mg należy dostosować w oparciu o ocenę ryzyka powstawania powikłań zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka krwawień:

- pacjenci w wieku 75-80 lat;
- pacjenci z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek;
- pacjenci z zapaleniem błony śluzowej żołądka, zapaleniem błony śluzowej przełyku, refluksem żołądkowo-przełykowym;
- inni pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

W przypadku nietolerancji na dabigatran, należy poinstruować pacjentów o konieczności natychmiastowej konsultacji z lekarzem w celu zmiany leku na inny akceptowalny

lek stosowany w prewencji udaru i zatorowości systemowej związanych z migotaniem przedsionków.

Kapsułki dabigatranu należy połykać w całości, popijając wodą, z posiłkiem lub bez posiłku. Należy pouczyć pacjentów, aby nie otwierali kapsułek, ponieważ może to zwiększać ryzyko krwawienia.

Pominiętą dawkę eteksylanu dabigatranu można przyjąć do 6 godzin przed kolejną zaplanowaną dawką. Jeśli do kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż 6 godzin, należy pominąć pominiętą dawkę.

Pacjenci w podeszłym wieku (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci w wieku 75-80 lat powinni przyjmować dawkę dobową wynoszącą 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Dawka 220 mg przyjmowana w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę może być stosowana w indywidualnych przypadkach, zgodnie z decyzją lekarza, jeśli ryzyko zakrzepowo-zatorowe jest niskie, a ryzyko krwawienia wysokie.

Pacjenci w wieku 80 lat i starsi powinni przyjmować dawkę 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia w tej populacji.

Ze względu na potencjalne częste pogorszenie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku (> 75 lat), przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny, w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (tj. CrCL < 30 mL/min). U pacjentów otrzymujących dabigatran, czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz w przypadku jednoczesnego stosowania niektórych leków, itp.).

Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem krwawienia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia należy ściśle monitorować (w kierunku objawów krwawienia lub niedokrwistości). Dostosowanie dawki zależy od decyzji lekarza po ocenie potencjalnych korzyści i zagrożeń u danego pacjenta. Test krzepliwości może być pomocny w określeniu pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, spowodowanym nadmierną ekspozycją na dabigatran. W przypadku nadmiernej ekspozycji na dabigatran u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, zalecana dawka wynosi 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. W przypadku wystąpienia klinicznie znaczącego krwawienia, należy przerwać stosowanie produktu.

U pacjentów z zapaleniem żołądka, przełyku lub refluksem żołądkowo-przełykowym należy rozważyć stosowanie dawki 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę, ze względu na zwiększone ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego.

Ocena czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

U wszystkich pacjentów:

- przed rozpoczęciem leczenia dabigatranem należy ocenić czynność nerek poprzez obliczenie klirensu kreatyniny (CrCL), w celu wykluczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (np. CrCL<30 mL/min); dabigatran jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek;
- czynność nerek należy ocenić gdy podejrzewa się pogorszenie czynności nerek podczas leczenia (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Dodatkowe wymagania dotyczące pacjentów z łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów w wieku powyżej 75 lat:

- podczas leczenia dabigatranem czynność nerek należy oceniać co najmniej raz w roku lub częściej w razie potrzeby w sytuacjach klinicznych, gdy podejrzewa się osłabienie lub pogorszenie czynności nerek (np. hipowolemia, odwodnienie oraz przypadku jednoczesnego stosowania wybranych produktów leczniczych).

Do oceny czynności nerek (CrCL w mL/min) w sytuacjach klinicznych została użyta metoda Cockcroft-Gault. Metoda ta jest zalecana do oceny klirensu kreatyniny CrCL pacjentów przed i w trakcie leczenia dabigatranem.

Zaburzenia czynności nerek (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Stosowanie dabigatranu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) jest przeciwwskazane.

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 50 ml/min do ≤80 ml/min).

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) zalecana dawka dabigatranu wynosi 300 mg w postaci jednej kapsułki 150 mg dwa razy na dobę. Jednakże u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka krwawień należy rozważyć zmniejszenie dawki do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne.

Stosowanie produktu Pradaxa ze słabo/umiarkowanie działającymi inhibitorami P-glikoproteiny (Pgp), tj. amiodaronem, chinidyną lub werapamilem (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku jednoczesnego stosowania amiodaronu lub chinidyny.

Dawkowanie należy zmniejszyć do 220 mg w postaci jednej kapsułki 110 mg dwa razy na dobę u pacjentów przyjmujących jednocześnie eteksylan dabigatranu i werapamil. W takim przypadku dabigatran i werapamil powinny być przyjmowane jednocześnie.

Masa ciała (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na wagę, jednak zalecana jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów o masie ciała < 50 kg.

Płeć (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Na podstawie dostępnych danych klinicznych i właściwości farmakokinetycznych nie jest konieczna modyfikacja dawki ze względu na płeć.

Zaburzenia czynności wątroby (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z udziału w badaniach klinicznych z badania oceniającego prewencję udarów i zatorowości systemowej związanej z migotaniem przedsionków wykluczano pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy (ang. *Upper Limit of Normal*, ULN). Brak dostępnego doświadczenia w leczeniu tej subpopulacji pacjentów, dlatego nie zaleca się stosowania dabigatranu w tej grupie pacjentów. Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego są niewydolność wątroby lub schorzenia tego narządu, które mogą wpływać na czas przeżycia.

Zmiana leczenia (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Z dabigatranu na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo Po podaniu ostatniej dawki eteksylanu dabigatranu zaleca się odczekać 12 godzin przed zmianą na lek przeciwzakrzepowy podawany pozajelitowo.

Z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na dabigatran

Eteksylan dabigatranu należy podać od 0 do 2 godzin przed zaplanowanym terminem podania następnej dawki pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego, lub w czasie przerwania stosowania w przypadku leczenia ciągłego (np. dożylnego podawania niefrakcjonowanej heparyny (ang. *Unfractionated Heparin*, UFH).

Z dabigatranu na antagonistę witaminy K

Należy dostosować czas rozpoczęcia stosowania VKA na podstawie CrCL w następujący sposób:

- CrCL ≥ 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 3 dni przed przerwaniem stosowania eteksylanu dabigatranu,

-
- CrCL ≥ 30 - < 50 mL/min, rozpocząć stosowanie VKA 2 dni przed przerwaniem stosowania eteksyłanu dabigatranu.

Dabigatran może przyczyniać się do podwyższenia wartości INR, dlatego pomiar INR można wykonać dopiero po upływie przynajmniej 2 dni od czasu zakończenia terapii.

Z leczenia VKA na dabigatran

Należy przerwać stosowania VKA. Podawanie eteksyłanu dabigatranu należy rozpocząć, jak tylko Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (INR) wyniesie $< 2,0$.

Kardiowersja (zapobieganie udarowi związanemu z migotaniem przedsionków)

Pacjenci mogą kontynuować stosowanie eteksyłanu dabigatranu podczas kardiowersji.

3.6 Przedawkowanie

Większe niż zalecane dawki eteksyłanu dabigatranu narażają pacjentów na zwiększone ryzyko krwawienia.

W przypadku podejrzenia przedawkowania testy krzepliwości mogą pomóc w określeniu ryzyka krwawienia. Kalibrowany test ilościowy (ang. *calibrated diluted Thrombin Time*, dTT) lub powtarzane pomiary dTT umożliwiają określenie czasu osiągnięcia określonego stężenia dabigatranu, również w przypadku podjęcia innych środków, np. dializy.

Nadmierne działanie przeciwzakrzepowe może wymagać przerwania leczenia dabigatranem. Brak jest swoistej odtrutki wobec dabigatranu. W przypadku powikłań krwotocznych konieczne jest przerwanie leczenia i zbadanie źródła krwawienia. Ponieważ dabigatran wydalą się przede wszystkim przez nerki, należy utrzymać wystarczającą diurezę. Należy rozważyć podjęcie właściwego leczenia podtrzymującego, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia osocza objętości krwi, w zależności od decyzji lekarza.

Można wziąć pod uwagę zastosowanie aktywowanego koncentratu kompleksu czynników zespołu protrombiny (np. FEIBA) lub rekombinowanego czynnika VIIa, lub koncentratu czynników krzepnięcia II, IX i X. Dostępne są eksperymentalne dane opisujące rolę tych produktów leczniczych w odwracaniu działania przeciwzakrzepowego dabigatranu, wykazano ich ograniczoną przydatność w warunkach klinicznych, jak również możliwość ryzyka nawrotu zakrzepicy. Badania krzepnięcia wykonywane po podaniu sugerowanych produktów leczniczych odwracających działanie przeciwzakrzepowe mogą nie dawać wiarygodnych wyników, dlatego należy zachować ostrożność podczas ich interpretacji. Podanie koncentratów płytek należy rozważyć również w przypadku małopłytkowości lub stosowania długodziałających produktów leczniczych przeciwplatek. Leczenie objawowe powinno być stosowane według uznania lekarza.

W przypadku poważnych krwawień, należy rozważyć możliwość konsultacji z ekspertem, w zależności od lokalnych możliwości.

Ze względu na niskie wiązanie z białkami, dabigatran może być usuwany z organizmu za pomocą dializy; istnieją ograniczone dane kliniczne uzasadniające przydatność kliniczną tej metody w badaniach klinicznych.

3.7 Działania niepożądane

W kluczowym badaniu oceniającym prewencję udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków ogółem 12042 pacjentów było leczonych eteksylanem dabigatranu. Spośród tych pacjentów 6059 było leczonych dawką eteksylanu dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę, zaś 5983 otrzymywało dawki 110 mg dwa razy na dobę.

Ogółem działania niepożądane występowały u 22% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej (leczenie długotrwałe przez okres do trzech lat).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym były krwawienia, występujące ogółem u około 16,5% pacjentów z migotaniem przedsionków leczonych w zapobieganiu udarom i zatorowości systemowej.

Chociaż w badaniach klinicznych przypadki krwawienia zdarzały się rzadko, nie można wykluczyć wystąpienia dużego lub silnego krwawienia, które niezależnie od lokalizacji może zagrażać życiu pacjenta lub prowadzić do kalectwa, a nawet zgonu.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas programu zapobiegania udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków według klasyfikacji układów i narządów (SOC) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 21. Pradaxa® – profil bezpieczeństwa.*

Klasyfikacja układów i narządów	Eteksylan dabigatranu, liczba zdarzeń, N=12 042
zaburzenia krwi i układu chłonnego	
niedokrwistość	często
obniżone stężenie hemoglobiny	niezbyt często
małopłytkowość	niezbyt często
obniżenie hematokrytu	rzadko
zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość na lek	niezbyt często
wysypka	niezbyt często
świąd	niezbyt często
reakcje anafilaktyczne	rzadko
obrzęk naczynioruchowy	rzadko
pokrzywka	rzadko
skurcz oskrzeli	nieznane
zaburzenia układu nerwowego	
krwotok wewnątrzczaszkowy	niezbyt często
zaburzenia naczyniowe	
krwiak	niezbyt często
krwotok	niezbyt często
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Klasyfikacja układów i narządów	Etektylan dabigatranu, liczba zdarzeń, N=12 042
krwawienie z nosa	często
krwiopłucie	niezbyt często
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
krwotok z przewodu pokarmowego	często
ból brzucha	często
biegunka	często
niestrawność	często
nudności	często
krwotok z odbytnicy	niezbyt często
krwotok z żyłaków odbytu	niezbyt często
wrzód żołądka lub jelit, w tym owrzodzenie przełyku	niezbyt często
zapalenie żołądka lub jelit	niezbyt często
refluks żołądkowo-przełykowy	niezbyt często
wymioty	niezbyt często
dysfagia	niezbyt często
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
nieprawidłowa czynność wątroby/nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	niezbyt często
zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	niezbyt często
zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	niezbyt często
zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	rzadko

Klasyfikacja układów i narządów	Eteksylan dabigatranu, liczba zdarzeń, N=12 042
hiperbilirubinemia	rzadko
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
krwotok do skóry	często
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
krwiak wewnątrzstawowy	rzadko
zaburzenia nerek i dróg moczowych	
krwotok w obrębie układu moczowo-płciowego, w tym krwimocz	często
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
krwotok w miejscu wstrzyknięcia	rzadko
krwotok w miejscu cewnikowania	rzadko
urazy i zatrucia	
krwotok urazowy	rzadko
krwotok w miejscu nacięcia	rzadko

N – liczba leczonych pacjentów.

Źródło: EMA. Pradaxa®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 28.01.2014]. Na podstawie badania RE-LY⁸⁵.

Krwawienie

W poniższej tabeli przedstawiono epizody krwawienia w podziale na duże i wszystkie krwawienia w kluczowym badaniu w zapobieganiu udarom zakrzepowo-zatorowym oraz zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków.

Tabela 22. Krwawienia.

Punkt końcowy	Dabigatran 110 mg/2 x dz., n (%/rok)	Dabigatran 150 mg/2 x dz., n (%/rok)	Warfaryna, n (%/rok)
chorzy randomizowani	6 015	6 076	6 022
duże krwawienia	342 (2,87)	399 (3,32)	421 (3,57)
krwawienia wewnątrzczaszkowe	27 (0,23)	38 (0,32)	90 (0,76)
krwawienia z przewodu pokarmowego	134 (1,14)	186 (1,57)	125 (1,07)
krwawienia zakończone zgonem	23 (0,19)	28 (0,23)	39 (0,33)
małe krwawienia	1 566 (13,16)	1 787 (14,85)	1 931 (16,37)
jakiegoliwek krwawienia	1 754 (14,74)	1 993 (16,56)	2 166 (18,37)

Duże krwawienia zdefiniowano jako spełniające jedno lub więcej z następujących kryteriów: krwawienie związane ze zmniejszeniem stężenia hemoglobiny o co najmniej 20 g/l lub powodujące konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwi lub koncentratu krwinek. Do krwawień objawowych w krytycznym miejscu lub narządzie należały krwawienia: wewnątrzgałkowe, wewnątrzczaszkowe, dordzeniowe lub domięśniowe z zespołem ciasnoty, pozaotrzewnowe, dostawowe lub do jamy osierdziowej.

Duże krwawienia klasyfikowano jako zagrażające życiu, jeśli spełniały jedno lub więcej następujących kryteriów: krwawienie o skutku śmiertelnym, objawowe krwawienie wewnątrzczaszkowe, zmniejszenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 50 g/l; transfuzja co najmniej 4 jednostek krwi lub koncentratu krwinek; krwawienie związane z niedociśnieniem wymagające podania dożylnych środków inotropowych; krwawienie wymagające interwencji chirurgicznej.

U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę lub 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne niższe ryzyko zagrażającego życiu krwawienia i krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny [p <0,05]. Obie dawki eteksylanu dabigatranu powodowały również znamienne niższy odsetek łącznych krwawień. U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 110 mg dwa razy na dobę występowało znamienne

niższe ryzyko dużych krwawień w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 0,80 [p=0,003]). U pacjentów randomizowanych do grupy otrzymującej eteksylan dabigatranu 150 mg dwa razy na dobę występowało znamienne wyższe ryzyko dużego krwawienia z przewodu pokarmowego w porównaniu do warfaryny (współczynnik ryzyka 1,47 [p=0,0008]). Działanie to obserwowano głównie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Korzyść kliniczna dabigatranu pod względem zapobiegania udarom i zatorowości systemowej oraz zmniejszone ryzyko krwawienia wewnątrzczaszkowego w porównaniu do warfaryny występowała we wszystkich indywidualnych podgrupach pacjentów, tj. pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, w podeszłym wieku, przyjmujących jednocześnie inne leki, takie jak leki przeciwplatekcyjne lub inhibitory glikoproteiny P. Mimo, iż niektóre podgrupy pacjentów są w grupie podwyższonego ryzyka występowania dużego krwawienia w przypadku stosowania leku przeciwzakrzepowego, nadmierne ryzyko krwawienia w przypadku dabigatranu wynika z krwawienia z przewodu pokarmowego, które występuje na ogół w ciągu pierwszych 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia eteksylanem dabigatranu.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Komparatory

FDA (19 października 2010 r.) i EMA (23 sierpnia 2011 r.) zatwierdziło dabigatran w prewencji udaru lub zatorowości w krążeniu dużym u chorych z migotaniem przedsionków na podstawie randomizowanego, otwartego (w odniesieniu do warfaryny) badania klinicznego RE-LY, obejmującego 18 113 chorych z migotaniem przedsionków z co najmniej 1 dodatkowym czynnikiem ryzyka udaru.⁸⁵

Zgodnie z obowiązującymi aktualnie w Polsce dokumentami regulującymi zasady tworzenia raportów HTA, w tym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia⁸⁰ oraz wytycznymi AOTM⁸¹, wybór komparatorów dla wnioskowanej technologii powinien w pierwszej kolejności uwzględniać te opcje, które będą stopniowo zastępowane na skutek objęcia ocenianej interwencji refundacją. Podstawowym komparatorem zgodnie z Rozporządzeniem MZ są zatem leki, które obecnie finansowane są ze środków publicznych. Wytyczne AOTM definiują dodatkowo, że komparatorem powinny zostać te leki, które w analogicznym do wnioskowanego wskazania rekomendowane są przez wytyczne praktyki klinicznej. Uzasadnieniem wyboru komparatora jest również: skuteczność terapii, częstość jego stosowania w praktyce oraz cena.

Mając na uwadze przytoczone powyżej argumenty w niniejszym rozdziale omówiono wybór komparatorów dla dabigatranu.

Do niedawna jedyną dostępną doustną terapią przeciwzakrzepową były leki z grupy antagonistów witaminy K, których dawka uzależniona jest od wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego. Zapobieganie udarom mózgu poprzez terapię VKA jest skuteczne, jeśli indywidualny odsetek czasu terapii, w którym wskaźnik INR znajduje się w zakresie terapeutycznym (2,0-3,0, docelowo 2,5) wynosi co najmniej 70%.⁵³

Obecnie, zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2012 roku, na których tłumaczeniu opierają się wytyczne polskie, wyodrębnia się dwie dodatkowe grupy nowych doustnych leków przeciwzakrzepowych:⁵³

- doustne bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran)
- oraz doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban i apiksaban).

U większości pacjentów z AF, u których zalecana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa, należy rozważyć podanie jednego z NOAC (dabigatranu, rywaroksabanu lub apiksabanu), zamiast terapii przeciwzakrzepowej, regulowanej wysokością wskaźnika INR (zalecany poziom 2,0–3,0). Nowe doustne leki przeciwzakrzepowe posiadają większą skuteczność, bezpieczeństwo oraz są łatwiejsze w stosowaniu w porównaniu z antagonistami witaminy K.⁵³

Wszystkie trzy wymienione powyżej grupy farmakologiczne leków rekomendowane są w przypadku ryzyka udaru. U chorych bez czynników ryzyka udaru zaleca się brak leczenia przeciwzakrzepowego.

U pacjentów, którzy nie wyrażają zgody na leczenie doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (antagonistami witaminy K lub nowymi lekami przeciwzakrzepowymi), należy rozważyć leczenie przeciwpltkowe za pomocą skojarzonej terapii kwasem acetylosaliicylowym w dawce 75–100 mg/dobę i kłopidogrelem w dawce 75 mg/dobę (przy małym ryzyku powikłań krwotocznych) lub mniej skutecznej monoterapii kwasem acetylosaliicylowym w dawce 75–325 mg/dobę.⁵³ Z tego względu monoterapia ASA lub leczenie skojarzone ASA + kłopidogrelem może być uznane jako terapia II linii i nie stawi bezpośredniego komparatora dla dabigatranu. Ryzyko dużych krwawień dla terapii przeciwpltkowej jest porównywalne z OAC.⁵³

Dawkowanie VKA uzależnione jest, jak wspomniano powyżej, od wysokości wskaźnika INR (zalecany poziom 2,0–3,0).

W przypadku leczenia dabigatranem u większości pacjentów zaleca się dawkę 150 mg b.i.d., natomiast dawka 110 mg b.i.d. jest rekomendowana w przypadku:⁵³

- a. osób starszych ≥ 80 . roku życia;
- b. jednoczesnego stosowania leków wchodzących w interakcję z dabigatranem (np. werapamilu);
- c. wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacji w skali HAS-BLED ≥ 3);
- d. niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min).

W przypadku leczenia rywaroksabanem u większości pacjentów zaleca się dawkę 20 mg/d., natomiast dawka 15 mg/d. jest rekomendowana w przypadku:⁵³

- e. wysokiego ryzyka powikłań krwotocznych (punktacja w skali HAS-BLED ≥ 3);
- f. niewydolności nerek umiarkowanego stopnia (CrCl 30–49 ml/min).

Zalecana dawka apiksabanu to 5 mg dwa razy na dobę. Dawkę należy zmniejszyć do 2,5 mg dwa razy na dobę, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAF) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek ≥ 80 lat, masa ciała ≤ 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 $\mu\text{mol/l}$).⁹⁶

Dabigatran analizowano w prospektywnym, randomizowanym, niezaślepionym badaniu III fazy - badanie RE-LY (*Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy with dabigatran etexilate*)⁸⁵. W badaniu porównywano dwie zaślepienie dawki eteksylatu dabigatranu [110 mg b.i.d. (D110) lub 150 mg b.i.d. (D150)] z niezaślepionym po-

dawaniem warfaryny w dawce utrzymującej INR w granicach 2,0–3,0.⁸² Pierwotnym punktem końcowym oceniającym skuteczność leczenia była częstość udarów i zatorów obwodowych. Dawka D150 okazała się skuteczniejsza od warfaryny, przy braku istotnych różnic w częstości dużych krwawień, które były pierwotnym punktem końcowym oceniającym bezpieczeństwo. Dawka D110 nie okazała się gorsza od warfaryny z 20% niższym odsetkiem dużych krwawień. Częstość udarów krwotocznych i ICH była mniejsza przy zastosowaniu obu dawek dabigatranu, [REDACTED]

[REDACTED] Częstość udarów niedokrwiennych zmniejszyła się istotnie, granicznie zmniejszyła się śmiertelność całkowita przy dawce D150 ($p = 0,051$) oraz istotnie zmniejszyła się śmiertelność naczyniowa ($p = 0,04$). [REDACTED]

[REDACTED] Analiza post-hoc wykazała istotny wpływ wieku: u pacjentów powyżej 75. roku życia [REDACTED]

[REDACTED] częstość ICH była niższa przy zastosowaniu obu dawek dabigatranu. Skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu były zgodne we wszystkich grupach w skali CHADS₂.⁸⁴ Uprzednie stosowanie antagonistów witaminy K nie wpływało na korzyści lub bezpieczeństwo podawania dabigatranu w którejkolwiek dawce w porównaniu z warfaryną.^{85,53,10}

Warfaryna i acenokumarol jako leki o podobnym mechanizmie działania i sposobie dawkowania są powszechnie uznane za substancje o podobnej skuteczności i bezpieczeństwie.^{86,87} Farmakokinetyczna różnica między warfaryną a acenokumarolem polega na dłuższym okresie półtrwania warfaryny – między 24 a 36 godzin w porównaniu do acenokumarolu, którego okres półtrwania wynosi zależnie od danych między 8 a 10 godzin. Wybór między lekami jest związany z uzyskiwaną stabilną antykoagulacją, tolerancją i indywidualnym podejściem do chorego. Ze względu na dłuższy okres półtrwania, warfaryna potencjalnie może oferować łatwiejsze uzyskanie stabilnej antykoagulacji. Niemniej jednak z klinicznego punktu widzenia warfaryna i acenokumarol mogą być uznane za bardzo podobne antykoagulanty. Pochodna 4-hydroksy-kumaryny – warfaryna, jest od niedawna dostępna także w Polsce, a lek z grupy 2-hydroksy-kumaryny – acenokumarol jest powszechnie stosowany w Polsce i krajach Europy Środkowej.

Zestawienie parametrów farmakokinetycznych dla warfaryny i acenokumarolu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Zestawienie parametrów farmakokinetycznych warfaryny i acenokumarolu.

Parametr	Warfaryna	Acenokumarol
maksymalne stężenie w osoczu, h	0,3-4	1-3
biodostępność, %	~100	60
wiązanie z białkami, %	>99	>98
kinetyka reakcji	pierwszego rzędu	drugiego rzędu
metabolizm, %	głównie: hydroksylacja w wątrobie przy udziale cytochromu P-450	głównie: hydroksylacja w wątrobie przy udziale cytochromu P-450
wydalanie, %	przez nerki: 80 z kałem: 20	przez nerki: 65 z kałem: 35
okres półtrwania, h	R enancjomer: 35-58 S enancjomer: 24-33	R enancjomer: 6,6 S enancjomer: 1,8

Źródło: Lee A, Crowther M. Practical issues with vitamin K antagonists: elevated INRs, low time-in-therapeutic range, and warfarin failure. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 Apr;31(3):249-58.

Rywaroksaban analizowano w randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, podwójnie zamaskowanym badaniu klinicznym *noninferiority* ROCKET-AF (ang. *the Rivaroxaban Once daily oral direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation*). Badanie ROCKET-AF obejmowało ponad 14 000 chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, z przebyłym udarem lub co najmniej 2 dodatkowymi niezależnymi czynnikami ryzyka udaru i zostało przeprowadzone w 1 100 ośrodkach w 45 państwach.^{88,89,90} W badaniu tym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo rywaroksabanu w dawce 20 mg/d z warfaryną (INR=2,5, zakres 2-3). Założono, że badanie będzie trwać do momentu wystąpienia 405 zdarzeń pierwszorzędowych. Zgodnie ze wstępnymi wynikami badania rywaroksaban nie był gorszy od warfaryny w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – występowania udaru niezależnie od przyczyny lub zatoru w krążeniu dużym, poza ośrodkowym układem nerwowym (ang. *non-central nervous system systemic embolism*): HR=0,79 [95%CI: 0,66; 0,96], p<0,001.^{91,93,##} W przypadku testowania hipotezy *superiority* nie ma jednoznacznych wyników – wyższą skuteczność rywaroksabanu niż warfaryny odnośnie pierwszorzędowego punktu końcowego udowodniono w analizie *per protocol* (HR=0,79 [95%CI: 0,65; 0,95, p=0,015), podczas gdy w analizie przeprowadzonej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat analysis*, ITT) nie wykazano wyższej skuteczności rywaroksabanu nad warfaryną (HR=0,88 [95%CI: 0,74; 1,03], p=ns).⁹¹ Pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa,

##HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*); CI - przedział ufności (ang. *confidence interval*); p - poziom istotności statystycznej.

na który składały się duże krwawienia oraz inne kliniczne istotne krwawienia, raportowano z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach: HR=1,03 [95%CI: 0,96; 1,11], p=ns.⁹¹ Badanie ROCKET-AF zostało opublikowane zostało opublikowane we wrześniu tego roku.^{92,93}

Skuteczność i bezpieczeństwo apiksabanu analizowano w porównaniu z aspiryną w randomizowanym badaniu klinicznym AVERROES (ang. *Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment*), przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 5599 chorych z migotaniem przedsionków z podwyższonym ryzykiem udaru (testowano hipotezę *superiority*).⁹⁴ Pierwszorzędowy punkt końcowy badania – udar lub zator w krążeniu dużym – występował istotnie statystycznie częściej u chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym: RR=0,45 [95%CI: 0,32; 0,62], p<0,001. Również ryzyko pierwszej hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych było istotnie statystycznie mniejsze w grupie leczonych apiksabanem niż aspiryną (12,6% vs 15,09% na rok, p<0,001), a występowanie takich punktów końcowych jak: zgony, duże krwawienia oraz krwawienia wewnątrzczaszkowe było zbliżone w obydwu grupach. Badanie ARISTOTLE⁹⁵ było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem III fazy porównującym apiksaban [5 mg b.i.d. lub zmniejszone dawkowanie 2,5 mg b.i.d. u chorych ≥ 80. roku życia, z masą ciała ≤ 60 kg lub kreatyniną ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)] z warfaryną w dawce utrzymującej wskaźnik INR w granicach 2,0–3,0. Do badania włączono 18 201 chorych z niezastawkowym AF. Odnotowano istotne 21-procentowe zmniejszenie częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego oceniającego skuteczność leku (udar lub zatoru obwodowego) w grupie przyjmującej apiksaban w porównaniu z warfaryną. Ponadto w grupie leczonej apiksabanem stwierdzono 31-procentową redukcję dużych krwawień oraz istotne 11-procentowe zmniejszenie śmiertelności ogólnej (ale nie śmiertelności sercowo-naczyniowej). Częstość udarów krwotocznych oraz ICH (ale nie udarów niedokrwiennych) była istotnie niższa w grupie leczonej apiksabanem. Częstość krwawień z przewodu pokarmowego była porównywalna w obu grupach. Tolerancja apiksabanu była lepsza od tolerancji warfaryny, z nieznacznie niższym odsetkiem przerwania terapii (25,3% vs 27,5%).^{95,10}

Dabigatran, rywaroksaban, warfaryna i acenokumarol znajdują się w aktualnym wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na styczeń i luty 2014 r. (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).¹⁰³

Dabigatran jest refundowany w innym niż analizowane wskazaniu (preparaty 75 mg i 110 mg w opakowaniach po 10 i 30 kapsułek, refundacja za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu). [REDACTED]

Warfaryna (2 preparaty Warfin®) i acenokumarol (1 preparat Acenokumarol WZF®) są refundowane (za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w tym w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu dużym). Są to leki powszechnie stosowane w analizowanym wskazaniu.

Rywaroksaban jest refundowany w innym niż analizowane wskazaniu (4 preparaty, refundacja za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu lub za odpłatnością 30% do wysokości limitu). Rada AOTM uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwieny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego.¹⁰⁵ Za uzasadnienie stanowiska podano, iż rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.¹⁰⁵

Apiksaban (Eliquis®) uzyskał w sierpniu tego roku pozytywną rekomendację AOTM w odniesieniu do objęcia refundacją we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na ≥ 3 punktów w skali CHADS₂.¹⁰⁶ Lek nie znalazł się jeszcze na obowiązującej liście leków refundowanych.¹⁰³

Na podstawie powyższych źródeł, mając na uwadze rekomendacje uznanych towarzystw kardiologicznych (patrz rozdz. 2.8), **za komparatory dla dabigatranu w ramach niniejszej analizy przyjęto:**

- doustne antykoagulanty - leki z grupy antagonistów witaminy K, tj. **warfarynę i acenokumarol** (leki refundowane w analizowanym wskazaniu)

- oraz nowe doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy bezpośrednich inhibitorów czynnika Xa, tj. **apiksaban i rywaroksaban** (pomimo braku refundacji tych leków w prewencji udarów i zatorowości systemowej u chorych z AF zgodnie z obowiązującym wykazem leków refundowanych¹⁰³ oraz negatywnej rekomendacji AOTM dla rywaroksabanu w prewencji udarów i zatorowości systemowej u chorych z AF¹⁰⁵),

które podobnie jak dabigatran mogą być stosowane u chorych z czynnikami ryzyka powikłania zakrzepowo-zatorowego.



Założenia konsultowano z ekspertami klinicznymi i są one zgodne z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce.

4.1 Apiksaban

4.1.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące apiksabanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Eliquis®.⁹⁶

Tabela 24. Zestawienie danych dotyczących apiksabanu.

Nazwa międzynarodowa	Apixaban
Nazwa handlowa	Eliquis®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (B01AF02)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	2,5 mg, 5 mg
Data dopuszczenia do obrotu	18 maj 2011
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/11/691/001-013
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Wielka Brytania

4.1.2 Mechanizm działania

Apiksaban jest silnym, doustnym, odwracalnym, bezpośrednim i wysoce wybiórczym inhibitorem miejsca aktywnego czynnika Xa. Nie wymaga antytrombiny III do wywołania działania przeciwzakrzepowego. Apiksaban hamuje wolny i związany z zakrzepem czynnik Xa oraz aktywność protrombinazy. Apiksaban nie wywiera bezpośredniego wpływu na agregację płytek krwi, ale pośrednio hamuje agregację płytek wywołaną trombiną. Hamując czynnik Xa, apiksaban zapobiega wytwarzaniu trombiny i powstawaniu zakrzepu.

Działania farmakodynamiczne apiksabanu są pochodną mechanizmu działania produktu (hamowania czynnika Xa). W wyniku zahamowania czynnika Xa apiksaban prowadzi do wydłużenia wyników badań krzepnięcia, takich jak czas protrombinowy (PT), INR i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT). Stwierdzane zmiany wyników tych badań krzepnięcia dla oczekiwanej dawki terapeutycznej są małe i wykazują dużą zmienność. Nie zaleca się posługiwania tymi badaniami dla oceny działania farmakodynamicznego apiksabanu.

Apiksaban wykazuje także działanie anty-Xa, na co wskazuje spadek aktywności enzymatycznej czynnika Xa w wielokrotnym komercyjnym zestawie anty-Xa, jednakże wyniki różnią się w zależności od zestawu. Dane z badań klinicznych są dostępne tylko dla testu chromogenego heparyny Rotachrom, a wyniki są przedstawione poniżej. Działanie anty-Xa wykazuje ścisłą, bezpośrednią, liniową zależność ze stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, osiągając maksymalną wartość w momencie wystąpienia maksymalnego stężenia apiksabanu w osoczu krwi. Zależność między stężeniem apiksabanu w osoczu krwi, a działaniem anty-Xa jest liniowa w szerokim zakresie dawek apiksabanu, a precyzja testu Rotachrom mieści się w dopuszczalnym przedziale wartości, pozwalającym na jego zastosowanie w laboratorium klinicznym. Zmiany działania anty-Xa występujące po podaniu apiksabanu, związane z dawką i stężeniem produktu, są bardziej nasilone i wykazują mniejszą zmienność niż zmiany wyników badań krzepnięcia.

4.1.3 Zarejestrowane wskazania

Wskazaniami do stosowania apiksabanu są:

- zapobieganie epizodom żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego (dawka 2,5 mg);
- **zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (ang. *Non-Valvular Atrial Fibrillation*, NVAf) z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka, takim jak przebyty udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny (TIA - ang. *transient ischaemic attack*); wiek \geq 75 lat; nadciśnienie tętnicze; cukrzyca; objawowa niewydolność serca (klasa wg NYHA \geq II) (dawki 2,5 mg i 5 mg).**

4.1.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania apiksabanu są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- klinicznie istotne czynne krwawienie,
- choroba wątroby przebiegająca z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia,
- zmiana chorobowa lub stan chorobowy związane z ryzykiem poważnego krwawienia, takie jak występujące aktualnie lub w ostatnim czasie owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub rdzenia kręgowego, operacja mózgu, kręgosłupa lub operacja okulistyczna, niedawno przebyte krwawienie śródczaszkowe, potwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, wady rozwojowe układu tętniczo-żylnego, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu,
- jednoczesne leczenie którymkolwiek innym lekiem o działaniu przeciwzakrzepowym, z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia z tych leków na apiksaban lub z apiksabanu na te leki oraz sytuacji, gdy heparyna drobnocząsteczkowa jest podawana w dawkach niezbędnych do utrzymania centralnego cewnika żylnego lub tętniczego u pacjenta.

4.1.5 Dawkowanie

W zapobieganiu udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) zaleca się 5 mg, przyjmowane doustnie, dwa razy na dobę.

Dawkę należy zmniejszyć dawkę do 2,5 mg, przyjmowanych doustnie, dwa razy na dobę, u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków (NVAf) oraz z co najmniej dwoma z następujących cech: wiek \geq 80 lat, masa ciała \leq 60 kg lub stężenie kreatyniny w surowicy \geq 1,5 mg/dl (133 μ mol/l).

Leczenie należy kontynuować długoterminowo.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien przyjąć apiksaban bezzwłocznie, a następnie kontynuować jego przyjmowanie jak poprzednio, dwa razy na dobę.

Preparat przyjmowany jest doustnie. Należy go przyjmować niezależnie od posiłku, popijając wodą.

Zmiana leczenia

Zmianę leczenia z leków przeciwzakrzepowych podawanych pozajelitowo na apiksaban (i odwrotnie) można przeprowadzić po kolejnej planowej dawce.

Zmiana leczenia z antagonisty witaminy K (VKA) na apiksaban

U pacjentów leczonych antagonistą witaminy K (VKA) przy zmianie leczenia na apiksaban należy odstawić warfarynę lub inny lek z grupy VKA i rozpocząć podawanie apiksabanu, gdy wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR) wyniesie $< 2,0$.

Zmiana leczenia z apiksabanu na VKA

Przy zmianie leczenia pacjentów z apiksabanu na VKA należy nadal podawać apiksaban przez co najmniej 2 dni po rozpoczęciu leczenia VKA. Po 2 dniach jednoczesnego podawania apiksabanu i VKA należy oznaczyć wskaźnik INR przed następnym zaplanowanym podaniem dawki apiksabanu. Należy kontynuować jednoczesne podawanie apiksabanu i VKA do czasu, aż wartość wskaźnika INR wyniesie $\geq 2,0$.

Zaburzenia czynności nerek

Ze względu na brak dotychczasowych doświadczeń klinicznych związanych ze stosowaniem apiksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny < 15 ml/min i danych dotyczących stosowania apiksabanu u pacjentów dializowanych, nie zaleca się stosowania apiksabanu u tych pacjentów.

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów ze stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromole/l) w powiązaniu z wiekiem ≥ 80 lat lub masą ciała ≤ 60 kg, należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwarazy na dobę.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) również należy stosować mniejszą dawkę apiksabanu – 2,5 mg dwa razy na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Apiksaban jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia.

Nie zaleca się stosowania apiksabanu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Apiksaban może być stosowany z zachowaniem ostrożności u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B skali Child-Pugh). Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjentów ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych (AlAT/AspAT >2 x GGN) lub stężeniem całkowitej bilirubiny $\geq 1,5$ x GGN wykluczano z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym podczas stosowania apiksabanu w tej populacji pacjentów należy zachować ostrożność. Przed rozpoczęciem leczenia apiksabanem należy wykonać badania czynnościowe wątroby.

Masa ciała, płeć, pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki, chyba że spełnione są kryteria do zmniejszenia dawki.

4.1.6 Przedawkowanie

Nie istnieje antidotum dla apiksabanu. Przedawkowanie apiksabanu może zwiększać ryzyko krwawienia. W przypadku wystąpienia powikłań krwotocznych należy przerwać leczenie i zlokalizować miejsca krwawienia. Należy rozważyć rozpoczęcie odpowiedniego leczenia, np. hemostazy chirurgicznej lub przetoczenia świeżo mrożonego osocza.

W kontrolowanych badaniach klinicznych apiksaban podawany doustnie zdrowym osobom w dawkach do 50 mg na dobę przez 3-7 dni (25 mg dwa razy na dobę przez 7 dni lub 50 mg raz na dobę przez 3 dni) nie wywierał klinicznie istotnych działań niepożądanych.

U zdrowych osób podanie węgla aktywowanego 2 i 6 godzin po spożyciu dawki 20 mg apiksabanu zmniejszało średnią wartość AUC apiksabanu o odpowiednio 50% i 27% i nie miało wpływu na wartość C_{max}. Średni okres półtrwania apiksabanu zmniejszył się z 13,4 godziny po przyjęciu samego apiksabanu do 5,3 godziny oraz 4,9 godziny, gdy podano węgiel aktywowany odpowiednio 2 i 6 godzin po przyjęciu apiksabanu. Zatem podanie węgla aktywowanego może być przydatne w leczeniu przedawkowania apiksabanu lub po przypadkowym spożyciu tego produktu.

Jeżeli nie uda się zahamować krwawienia zagrażającego życiu przy użyciu powyższych środków, można rozważyć podanie rekombinowanego czynnika VIIa. Jednakże obecnie nie ma doświadczenia z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VIIa u osób otrzymujących apiksaban. Można rozważyć podanie kolejnej dawki rekombinowanego czynnika VIIa, a samą dawkę zmodyfikować w oparciu o stopień zmniejszenia krwawienia.

W zależności od dostępności lokalnej, w przypadku poważnego krwawienia należy rozważyć konsultację eksperta w dziedzinie krzepnięcia krwi.

4.1.7 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo apiksabanu sprawdzano u 11 886 pacjentów w badaniach dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków (NVAf), przy średniej całkowitej ekspozycji 1,7 lat.

W dwóch badaniach fazy III dotyczących niezastawkowego migotania przedsionków działania niepożądane wystąpiły u 24,4% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną) oraz u 9,6% pacjentów (w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym) otrzymujących apiksaban dwa razy na dobę (w dawce 5 mg lub 2,5 mg).

Częstymi działaniami niepożądanymi apiksabanu były: krwawienie z nosa, wylew podskórny, krwimocz, krwiak, krwotok w obrębie oka i krwawienie z przewodu pokarmowego.

Ogólna częstość występowania działań niepożądanych związanych z krwawieniem po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 24,3% w badaniu porównującym apiksaban z warfaryną oraz 9,6% w badaniu porównującym apiksaban z kwasem acetylosalicylowym.

W badaniu porównującym apiksaban z warfaryną częstość występowania poważnych krwawień z przewodu pokarmowego spełniających kryteria ISTH (w tym krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego, dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz z odbytnicy) po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,76% w skali roku. Częstość występowania poważnych krwawień wewnątrzgałkowych spełniających kryteria ISTH po zastosowaniu apiksabanu wynosiła 0,18% w skali roku.

Zastosowaniu apiksabanu może towarzyszyć zwiększone ryzyko utajonego lub jawnego krwawienia z każdej tkanki lub narządu, które może prowadzić do niedokrwistości po-krwotocznej. Objawy przedmiotowe, podmiotowe i ciężkość mogą być różne w zależności od lokalizacji i stopnia lub nasilenia krwawienia.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas stosowania apiksabanu w badaniach klinicznych fazy III według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznanne (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 25. Eliquis® – profil bezpieczeństwa.*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
zaburzenia układu immunologicznego	
nadwrażliwość (w tym wysypka, reakcja anafilaktyczna i obrzęk alergiczny)	niezbyt często
zaburzenia układu nerwowego	
krwotok śródmózgowy, inne krwawienie wewnątrzczaszkowe lub wewnątrzrdzeniowe (w tym krwiak podtwardówkowy, krwotok podpajęczynówkowy i krwiak rdzeniowy)	niezbyt często
zaburzenia oka	
krwawienie w obrębie oka (w tym krwawienie spojówkowe)	często
zaburzenia naczyniowe	
inne krwawienie, krwiak	często
krwawienie wewnątrzbrzusne	niezbyt często
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
krwawienie z nosa	często
krwawienie w obrębie układu oddechowego (w tym krwawienie do pęcherzyków płucnych, krtani lub gardła)	rzadko
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
krwawienie z przewodu pokarmowego (w tym krwawe wymioty i smoliste stolce), krwawienie z odbytnicy, krwawienie z dziąseł	często
krwawienie z żyłaków odbytu, krwawe stolce, krwawienie z jamy ustnej	niezbyt często
krwawienie zaotrzewnowe	rzadko
zaburzenia nerek i dróg moczowych	
krwiomocz	często
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
krwawienie w miejscu podania leku	niezbyt często
badania diagnostyczne	
dodatni wynik badania na krew utajoną	niezbyt często
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
wylew podskórny	często
krwawienie urazowe. krwawienie pooperacyjne, krwawienie z miejsca nacięcia tkanek	niezbyt często

N – liczba leczonych pacjentów.

Źródło: EMA. Eliquis®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 28.01.2014].

4.2 Rywaroksaban

4.2.1 Dane produktu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące rywaroksabanu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.⁹⁷

Tabela 26. Zestawienie danych dotyczących rywaroksabanu.

Nazwa międzynarodowa	rivaroxaban
Nazwa handlowa	Xarelto
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (B 01 AF 01)
Postać	tabletki powlekane
Dawka	2,5 mg* lub 10 mg*, lub 15 mg, lub 20 mg
Data dopuszczenia do obrotu	30 września 2008
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/472/022-033
Podmiot odpowiedzialny	Bayer Pharma AG D-13342 Berlin Niemcy

* zarejestrowane w innych wskazaniach (patrz rozdz. 4.2.3).

4.2.2 Mechanizm działania

Rywaroksaban należy do grupy farmakoterapeutycznej „bezpośrednie inhibitory czynnika Xa” (kod ATC: B01AF01).

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym popodaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi.

U ludzi hamowanie aktywności czynnika Xa było zależne od dawki rywaroksabanu. Rywaroksaban wpływa na czas protrombinowy (PT) w sposób zależny od dawki. Dla oznaczenia z użyciem odczynnika Neoplastin występuje ścisła korelacja ze stężeniem substancji czynnej w osoczu krwi (wartość r wynosi 0,98). Po zastosowaniu innych odczynników uzyskane wyniki mogłyby się różnić. Odczyt wartości PT należy podać w sekundach, ponieważ Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany (ang. International Normalised Ratio - INR) jest kalibrowany i zwalidowany jedynie dla kumaryn, zatem nie można go użyć dla innych antykoagulantów.

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT) oraz HepTest są także wydłużone w sposób zależny od dawki, jednakże nie zaleca się stosowania tych badań w celu oceny działania farmakodynamicznego rywaroksabanu. Nie ma potrzeby monitorowania parametrów układu krzepnięcia w czasie leczenia rywaroksabanem w codziennej praktyce klinicznej. Jednak w przypadku wskazania klinicznego stężenie rywaroksabanu może być zmierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa.

4.2.3 Zarejestrowane wskazania

Rywaroksaban jest zarejestrowany w następujących wskazaniach:

- w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz klopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi (dawka 2,5 mg);
- w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego (dawka 10 mg);
- w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych (dawka 15 mg i 20 mg);
- **w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek \geq 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwienny w wywiadzie (dawka 15 mg i 20 mg).**

4.2.4 Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań do stosowania rywaroksabanu należą:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym;
- nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień; obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żyłno-tętnicze wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych;
- jednoczesne leczenie z innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyna niefrakcjonowana, heparyna o małej masie cząsteczkowej (enoksaparyna, dalte-

paryna itp.), pochodne heparyny (fondaparynuks itp.), doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna, eteksylan dabigatranu u, apiksaban, itp.) z wyjątkiem zmiany leczenia z lub na rywaroksaban lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic;

- choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh;
- ciąża i karmienie piersią.

4.2.5 Dawkowanie

Zalecana dawka to 20 mg raz na dobę, co jest również zalecaną dawką maksymalną.

Leczenie rywaroksabanem należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyść wynikająca z profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej przeważa nad ryzykiem wystąpienia krwawienia.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć rywaroksaban i następnego dnia kontynuować zalecane przyjmowanie raz na dobę. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Rywaroksaban przyjmowany jest w podaniu doustnym. Tabletki należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem.

Zmiana leczenia antagonistami witaminy K (ang. VKA – Vitamin K Antagonists) na rywaroksaban

Należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie rywaroksabanem, gdy Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany INR wynosi $\leq 3,0$.

Zmiana leczenia rywaroksabanem na antagonistów witaminy K (VKA)

Istnieje możliwość niewłaściwej antykoagulacji w czasie zmiany leczenia rywaroksabanem na VKA. W czasie jakiegokolwiek zmiany na alternatywny lek przeciwzakrzepowy należy zapewnić ciągłą właściwą antykoagulację. Należy zauważyć, że rywaroksaban może się przyczynić do podwyższonego INR.

Pacjentom zmieniającym leczenie rywaroksabanem na VKA należy równocześnie podawać VKA aż INR będzie $\geq 2,0$. Przez pierwsze dwa dni okresu zmiany należy stosować standardowe dawkowanie początkowe VKA, a następnie dawkowanie VKA według testów INR. Jeśli pacjenci są leczeni zarówno rywaroksabanem, jak i VKA, nie należy badać INR wcześniej niż 24 godziny po poprzedniej dawce, ale przed następną dawką rywaroksabanu. Po przerwaniu stosowania rywaroksabanu badania INR można wykonać wiarygodnie co najmniej 24 godziny po ostatniej dawce.

Zmiana leczenia pozajelitowymi lekami przeciwzakrzepowymi na rywaroksaban

U pacjentów aktualnie otrzymujących pozajelitowy lek przeciwzakrzepowy podawanie rywaroksabanu należy rozpocząć 0 do 2 godzin przed czasem następnego zaplanowanego podania pozajelitowego produktu leczniczego (np. heparyny drobnocząsteczkowej) lub w czasie przerwania ciągle podawanego pozajelitowego produktu leczniczego (np. dożylną heparyny niefrakcjonowanej).

Zmiana leczenia rywaroksabanem na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, gdy powinna być przyjęta następna dawka rywaroksabanu.

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi, zatem należy zachować ostrożność stosując rywaroksaban w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania rywaroksabanu u pacjentów z klirensem kreatyniny <15 ml/min.

U pacjentów z umiarkowanym (klirens kreatyniny 30-49 ml/min) lub ciężkim (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) zaburzeniem czynności nerek zalecana dawka to 15 mg raz na dobę.

U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Stosowanie rywaroksabanu jest przeciwwskazane u pacjentów z chorobą wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym u pacjentów z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh.

Pacjenci w podeszłym wieku, masa ciała, płeć

Nie ma potrzeby zmiany dawkowania..

4.2.6 Przedawkowanie

Zgłaszano rzadkie przypadki przedawkowania do 600 mg bez powikłań krwotocznych lub innych działań niepożądanych. Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osocza po dawkach supratherapeutycznych 50 mg rywaroksabanu lub powyżej.

Nie ma specyficznego antidotum, które zniósłoby farmakodynamiczne działanie rywaroksabanu.

W razie przedawkowania rywaroksabanu, aby zmniejszyć jego wchłanianie można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego.

Postępowanie w przypadku krwawienia

W przypadku wystąpienia powikłania krwotocznego u pacjenta otrzymującego rywaroksaban, należy opóźnić podanie kolejnej dawki rywaroksabanu lub należy przerwać leczenie, w zależności od sytuacji klinicznej. Okres półtrwania rywaroksabanu wynosi około od 5 do 13 godzin. Postępowanie należy dostosować indywidualnie według stopnia ciężkości i umiejscowienia krwotoku. W razie potrzeby można zastosować odpowiednie leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny (np. w ciężkim krwawieniu z nosa), hemostaza chirurgiczna z procedurami opanowania krwawienia, podawanie płynów i zastosowanie wsparcia hemodynamicznego, przetoczenie produktów krwiopochodnych (koncentrat krwinek czerwonych lub świeżo mrożone osocze, w zależności od powiązanej niedokrwistości lub koagulopatii) lub płytek krwi.

Jeśli pomimo zastosowania powyższych środków nie uda się powstrzymać krwawienia, należy rozważyć podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka odwracającego, takiego jak koncentrat czynników zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Obecnie dostępne jest jednak bardzo ograniczone doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Zalecenie to oparte jest więc na ograniczonych danych nieklinicznych. W zależności od stopnia zmniejszania się krwawienia należy rozważyć ponowne podanie rekombinowanego czynnika VIIa i stopniowe zwiększanie jego dawki. W przypadku wystąpienia poważnych krwawień, należy, w zależności od dostępności na szczeblu lokalnym, skonsultować się ze specjalistą ds. krzepnięcia krwi.

Siarczan protaminy i witamina K nie powinny wpływać na przeciwwskrzepowe działanie rywaroksabanu. Nie ma doświadczenia ze środkami hamującymi fibrynolizę (kwas traneksamowy, kwas aminokapronowy) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Nie ma ani podstaw naukowych ani doświadczenia, które potwierdzałyby korzyści z zastosowania leków przeciwkrwotocznych o działaniu ogólnym (desmopresyna, aprotynina) u pacjentów przyjmujących rywaroksaban. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami osocza krwi, rywaroksaban raczej nie będzie podlegał dializie.

4.2.7 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu oceniano w jedenastu badaniach fazy III z udziałem 32 625 pacjentów, którym podawano rywaroksaban (patrz tabela poniżej).

Tabela 27. Liczba badanych pacjentów, maksymalna dawka dobową i czas trwania leczenia w badaniach fazy III.

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-	6 097	10 mg	39 dni

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Wskazanie	Liczba pacjentów*	Maksymalna dawka dobową	Maksymalny czas trwania leczenia
zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego			
profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych z powodów niechirurgicznych	3 997	10 mg	39 dni
leczenie ZZG, ZP i profilaktyka nawrotów	4 556	dzień 1-21: 30 mg dzień 22 i następane: 20 mg	21 miesięcy
profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	7 750	20 mg	41 miesięcy
profilaktyka zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW)	10 225	odpowiednio 5 mg lub 10 mg, poza tym ASA lub ASA z kłopidogrelem lub tyklopidyną	31 miesięcy

* pacjenci, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu.

Łącznie u około 67% pacjentów, którym podano co najmniej jedną dawkę rywaroksabanu, zgłaszano działania niepożądane związane z terapią. U około 22% pacjentów wystąpiły działania niepożądane uznawane za związane z leczeniem według oceny badaczy. U pacjentów leczonych w celu profilaktyki udaru i zatorowości obwodowej krwawienia jakiegokolwiek rodzaju lub nasilenia były zgłaszane ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 28 na 100 pacjentolat, a niedokrwistość ze wskaźnikiem występowania zdarzeń wynoszącym 2,5 na 100 pacjentolat.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane podczas stosowania rywaroksabanu w badaniach klinicznych fazy III według klasyfikacji układów i narządów (w MedDRA) oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznanie (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 28. Xarelto® - profil bezpieczeństwa.*

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
zaburzenia krwi i układu chłonnego	

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
niedokrwistość (w tym wynik odpowiedniego parametru laboratoryjnego)	często
nadpłytkowość (w tym zwiększenie liczby płytek krwi)*	niezbyt często
zaburzenia układu immunologicznego	
reakcja alergiczna	niezbyt często
alergiczne zapalenie skóry	niezbyt często
zaburzenia układu nerwowego	
zawroty głowy	często
ból głowy	często
krwotok mózgowy i śródczaszkowy	niezbyt często
omdlenie	niezbyt często
zaburzenia oka	
krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy)	często
zaburzenia serca	
tachykardia	niezbyt często
zaburzenia naczyniowe	
niedociśnienie tętnicze	często
krwiak	często
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
krwawienie z nosa	często
krwioplucie	często
zaburzenia żołądkowo-jelitowe	
krwawienie z dziąseł	często
krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy)	często
bóle brzucha oraz żołądka i jelit	często
niestrawność	często
nudności	często
zaparcie*	często
biegunka	często
wymioty*	często
suchość błony śluzowej jamy ustnej	niezbyt często
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
zaburzenia czynności wątroby	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
żółtaczką	rzadko
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego)	często
wysypka	często
siniaczenie	często
krwotok skórny i podskórny	często
pokrzywka	niezbyt często
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
ból kończyny*	często
wylew krwi do stawu	niezbyt często
krwawienie domięśniowe	rzadko
zespół ciasnoty przedziałów powięziowych, wtórny do krwawienia	nieznane
zaburzenia nerek i dróg moczowych	
krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe**)	często
zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi)*	często
niewydolność nerek/ostra niewydolność nerek, wtórna do krwawienia, wystarczającego do spowodowania hipoperfuzji	nieznane
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
gorączka*	często
obrzęk obwodowy	często
ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia)	często
złe samopoczucie (w tym niemoc)	niezbyt często
obrzęk zlokalizowany*	rzadko
badania diagnostyczne	
zwiększenie aktywności aminotransferaz	często
zwiększenie stężenia bilirubiny	niezbyt często
zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej*	niezbyt często
zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH)*	niezbyt często
zwiększenie aktywności lipazy*	niezbyt często
zwiększenie aktywności amylazy*	niezbyt często
zwiększenie aktywności GGT*	niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania
zwiększenie stężenia sprzężonej bilirubiny (z lub bez towarzyszącego zwiększenia aktywności ALAT)	rzadko
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany)	często
stłuczenie	często
wydzielina z rany*	często
tętniak rzekomy#	rzadko

N – liczba leczonych pacjentów; * obserwowane w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego; ** obserwowane w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZZG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotów jako bardzo częste u kobiet w wieku < 55 lat; # obserwowane niezbyt często w profilaktyce zgonów z powodu chorób sercowo-naczyniowych oraz zawałów mięśnia sercowego u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) (po zabiegu przezskórnym).

Źródło: EMA. Xarelto®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://www.ema.europa.eu/> [stan na 05.09.2013 r.].

Opis wybranych działań niepożądanych

Ze względu na farmakologiczny mechanizm działania, stosowanie rywaroksabanu może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem utajonego lub jawnego krwawienia, z dowolnej tkanki lub organu, które może prowadzić do niedokrwistości pokrwotocznej. Jej objawy podmiotowe, przedmiotowe oraz nasilenie (w tym możliwość zgonu) będą różnić się w zależności od miejsca oraz nasilenia lub rozległości krwawienia i (lub) niedokrwistości. W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem w porównaniu z leczeniem VKA częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne. Dla niektórych grup pacjentów ryzyko krwawienia może być większe, np. u pacjentów z niekontrolowalnym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi i (lub) u pacjentów, którzy jednocześnie stosują inne produkty wpływające na hemostazę. Krwawienie menstruacyjne może mieć większe nasilenie i (lub) być dłuższe. Objawami powikłań krwotocznych mogą być: osłabienie, bladość, zawroty głowy, ból głowy lub obrzęk niewiadomego pochodzenia, duszność i wstrząs niewiadomego pochodzenia. W niektórych przypadkach, jako następstwo niedokrwistości obserwowano objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, takie jak ból w klatce piersiowej lub dławica piersiowa.

Dla rywaroksabanu zgłaszano znane wtórne powikłania ciężkiego krwawienia, takie jak zespół ciasnoty przedziałów powięziowych i niewydolność nerek z powodu obniżonej perfuzji. Oceniając stan każdego pacjenta, u którego stosowano leki przeciwzakrzepowe należy uwzględnić możliwość wystąpienia krwotoku

4.3 Warfaryna

4.3.1 Dane produktu

Dane dotyczące warfaryny sodowej opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Warfin® (Orion) zamieszczono w poniższej tabeli. Dane opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.⁹⁸

Tabela 29. Zestawienie danych dotyczących warfaryny.

Nazwa międzynarodowa	wafarinum natriicum
Nazwa handlowa	Warfin®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe (B01A A03)
Postać	tabletki
Dawka	3 mg 5 mg
Data dopuszczenia do obrotu	06 października 2006
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	12463 (Warfin 3 mg) 12464 (Warfin 5 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo Finlandia

4.3.2 Mechanizm działania

Warfaryna należy do grupy antagonistów witaminy K. Hamuje zależną od witaminy K syntezę czynników krzepnięcia (czynniki II, VII, IX oraz X). Izomer S warfaryny działa 5 razy silniej niż izomer R. W dawkach terapeutycznych warfaryna hamuje produkcję czynników krzepnięcia w zakresie od 30% do 50%, zmniejszając również ich aktywność biologiczną. Pełne działanie uzyskuje się w ciągu 2 do 7 dni, podczas których eliminowane są czynniki krzepnięcia już obecne w krążeniu.

4.3.3 Zarejestrowane wskazania

Wskazania wymienione w charakterystyce warfaryny to:

- zapobieganie zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej i ich leczenie;
- wtórne zapobieganie zawałowi mięśnia sercowego i zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) po zawale mięśnia sercowego;
- zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków, z patologią zastawek lub po protezowaniu zastawek serca.

4.3.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania warfaryny są:

- ciąża;
- tendencja do krwawień (choroba von Willebranda, hemofilie, małopłytkowość, zaburzenia czynności płytek);
- ciężka niewydolność wątroby oraz marskość wątroby;
- nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- ostatnio przebyte krwawienie wewnątrzczaszkowe. Stany predysponujące do krwawień wewnątrzczaszkowych, takie jak tętniaki tętnic mózgowych;
- tendencja do częstych upadków spowodowanych stanem neurologicznym lub inną zmianą zdrowotną;
- zabiegi chirurgiczne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego lub oka;
- stany predysponujące do krwawień z przewodu pokarmowego lub dróg moczowych, np. powikłania związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka lub choroby nowotworowe w wywiadzie;
- infekcyjne zapalenie wsierdzia lub wysięk osierdziowy;
- otyłość, psychozy, alkoholizm oraz inne stany, w których przestrzeganie zaleceń przez pacjenta może nie być satysfakcjonujące oraz gdy leczenie przeciwzakrzepowe nie może być bezpiecznie podawane;
- nadwrażliwość na warfarynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.5 Dawkowanie

Docelowym zakresem wartości INR podczas doustnego leczenia przeciwzakrzepowego jest 2,0-3,0 (większy, 2,5-3,5, w przypadku zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym u pacjentów po protezowaniu zastawek serca).

Poniżej opisano sposób dawkowania u dorosłych pacjentów i w przypadku planowanego leczenia chirurgicznego.

U pacjentów z prawidłową masą ciała i samoistną wartością INR poniżej 1,2 podaje się 10 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. W leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S, zalecana dawka początkowa wynosi 5 mg warfaryny przez trzy kolejne dni. Podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w zależności od wyniku oznaczenia INR wykonanego w czwartym dniu leczenia. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z innymi schorzeniami, bądź otrzymujących leki wpływające na skuteczność leczenia, zalecaną dawką początkową jest 5 mg warfaryny przez dwa kolejne dni, a podawanie produktu leczniczego kontynuuje się zgodnie z poniższą tabelą, w oparciu o wynik oznaczenia INR wykonanego w trzecim dniu leczenia.

Oznaczenia INR wykonuje się codziennie do chwili uzyskania stabilnej wartości docelowej, zwykle wymaga to od 5 do 6 dni od chwili rozpoczęcia podawania. Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi oznaczeniami INR ulegają wówczas cotygodniowemu wydłużeniu, docelowo osiągając 4-tygodniowe odstępy. Jeśli w wartościach wskaźnika INR występują duże wahania lub gdy u pacjenta występuje choroba wątroby lub zaburzenia wpływające na wchłanianie witaminy K, odstępy pomiędzy kolejnymi pomiarami muszą być krótsze niż 4 tygodnie. Dołączenie nowych leków lub odstawienie dotychczas stosowanych wymaga częstszej kontroli wskaźnika INR. W terapii długotrwałej, korekty wykonuje się w zakresie tygodniowej dawki warfaryny, zgodnie z tabelą przedstawioną poniżej. Jeśli dawka wymaga korekty, następne oznaczenie INR należy wykonać po 1 lub 2 tygodniach od czasu wprowadzenia zmiany. Po tym okresie odstępy pomiędzy pomiarami mogą być ponownie wydłużone do zamierzonych 4-tygodniowych.

Tabela 30. Dawkowanie warfaryny.

Dzień	Wartość INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
1.	-	10 (5*)
2.	-	10 (5*)
3.	< 2,0	10 (5*)
	2,0 do 2,4	5
	2,5 do 2,9	3
	3,0 do 3,4	2,5
	3,5 do 4,0	1,5
	> 4,0	przerwa jedna doba
4.-6.	< 1,4	10
	1,4 do 1,9	7,5
	2,0 do 2,4	5
	2,5 do 2,9	4,5
	3,0 do 3,9	3
	4,0 do 4,5	przerwa jedna doba, następnie 1,5
	> 4,5	przerwa dwie doby, następnie 1,5

Dzień	Wartość INR	Dawka warfaryny, mg/dobę
7.		tygodniowa dawka warfaryny
	1,1 do 1,4	zwiększyć o 20%
	1,5 do 1,9	zwiększyć o 10%
	2,0 do 3,0	utrzymać dawkę
	3,1 do 4,5	zmniejszyć o 10%
	> 4,5	opuszczać dawki do czasu INR < 4,5, następnie kontynuować z dawką zmniejszoną o 20%

* w leczeniu ambulatoryjnym, u pacjentów z wrodzonym niedoborem białka C lub białka S oraz u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów drobnej budowy, pacjentów z samoistnym wskaźnikiem INR powyżej 1,2 lub u pacjentów z innymi schorzeniami, bądź otrzymujących leki wpływające na skuteczność leczenia.

Źródło: URPL. Warfin®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm [stan na 05.09.2013 r.].

4.3.6 Przedawkowanie

W przypadkach łagodnych oraz w sytuacji, gdy przedawkowanie miało charakter stopniowy, zwykle wystarczy odstawić warfarynę do czasu powrotu wskaźnika INR do docelowego zakresu terapeutycznego. Jeśli pacjent przyjął dużą dawkę, nie zaleca się płukania żołądka ze względu na ryzyko krwawienia. Należy ponawiać podawanie węgla aktywowanego w celu zahamowania wchłaniania i recyrkulacji jelitowo-wątrobowej warfaryny. Jeśli podano węgiel aktywowany, należy podać pozajelitowo (*i.v.*) witaminę K. Jeśli wystąpi krwawienie jako powikłanie, działanie warfaryny można odwrócić poprzez podanie witaminy K, koncentratu czynników krzepnięcia lub świeżo mrożonego osocza. Jeśli wskazane jest stosowanie doustnych leków przeciwzakrzepowych w przyszłości, należy unikać podawania dużych dawek witaminy K, przekraczających 10 mg. W przeciwnym razie pacjent będzie wykazywał oporność na warfarynę przez okres do dwóch tygodni.

4.3.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego zebrano w tabeli 12. Uszeregowano je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania opisaną w podrozdziale 3.7.

Częstymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia warfaryną są powikłania związane z krwawieniem. Ogólny odsetek krwawień wynosi około 8% na rok dla wszystkich krwawień, składających się z mniej ciężkich krwawień (6% rocznie), ciężkich krwawień (1% rocznie) oraz krwawień śmiertelnych (0,25% rocznie). Najczęstszym czynnikiem ryzyka krwawienia wewnątrzczaszkowego jest nieleczone lub niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo krwawienia zwiększa się wraz z istotnym zwiększeniem wskaźnika INR ponad docelowy zakres terapeutyczny (jeśli krwawienie wystąpi, gdy INR znajduje się w zakresie docelowym, zwykle oznacza to obecność przyczyny współistniejącej, której należy poszukiwać).

Rzadko występującym powikłaniem związanym z leczeniem warfaryną jest martwica kumarynowa. Objawia się początkowo ciemniejącymi zmianami skórnymi z obrzękiem, pojawiającymi się zwykle na kończynach dolnych lub pośladkach. Następnie zmiany przechodzą w zmiany martwicze. W 90% przypadków dotyczy kobiet. Zmiany pojawiają się pomiędzy 3. a 10. dobą leczenia warfaryną, a etiologia obejmuje względny niedobór przeciwzkrzepowych białek C i S. Wrodzony niedobór tych białek może predysponować do powstania tego powikłania. Z tego powodu leczenie warfaryną u takich pacjentów należy rozpoczynać jednocześnie z heparyną, z zastosowaniem małych dawek początkowych warfaryny. Jeśli powikłanie się ujawni, warfarynę należy odstawić i kontynuować leczenie heparyną aż do wygojenia lub zabliznienia zmian skórnych.

Zespół purpurowego palucha jest jeszcze rzadszym powikłaniem występującym podczas leczenia warfaryną, które dotyczy z kolei głównie mężczyzn z miażdżycą. Wydaje się, że warfaryna powoduje krwawienia do płytek miażdżycowych, co prowadzi do mikrozatorowości. Pojawiają się symetryczne purpurowe zmiany skóry paluchów oraz podeszew, a ich powstaniu towarzyszy piekący ból. Warfarynę należy odstawić, wówczas zmiany skórne z reguły powoli zanikają.

Tabela 31. Warfin® – profil bezpieczeństwa.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia naczyniowe	często	krwawienie
	rzadko	martwica kumarynowa naskórka, zespół purpurowego palucha
	bardzo rzadko	zapalenie naczyń
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	bardzo rzadko	zwapnienie tchawicze
zaburzenia żołądka i jelit	często	nudności, wymioty, biegunka
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, cholestatyczne zapalenie wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bardzo rzadko	przemijające łysienie, wysypka
zaburzenia układu rozrodczego u mężczyzn	bardzo rzadko	priapizm
zaburzenia ogólne	bardzo rzadko	reakcje alergiczne (objawiające się zwykle wysypką)

Źródło: URPL. Warfin®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.

http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm [stan na 05.09.2013 r.].

4.4 Acenokumarol

4.4.1 Dane produktu

Dane dotyczące acenokumarolu na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla preparatu Acenocumarol WZF® (Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa) zamieszczono w poniższej tabeli. Dane opracowano na podstawie dokumentacji dostępnej na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.⁹⁹

Tabela 32. Zestawienie danych dotyczących acenokumarolu.

Nazwa międzynarodowa	acenocumarolum
Nazwa handlowa	Acenocumarol WZF®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	leki przeciwzakrzepowe (B01A A07)
Postać	tabletki
Dawka	1 mg 4 mg
Data dopuszczenia do obrotu	30 kwietnia 2004 17 maja 1989
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	10750 (Acenocumarol WZF 1 mg) R0557 (Acenocumarol WZF 4 mg)
Podmiot odpowiedzialny	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A. ul. Karolkowa 22/24 01-207 Warszawa Polska

4.4.2 Mechanizm działania

Acenokumarol należy do doustnych leków przeciwzakrzepowych z grupy antagonistów witaminy K, pochodnych kumaryny. Witamina K₁ jest niezbędna do γ -karboksylacji cząsteczek kwasu glutaminowego, które są zlokalizowane w pobliżu terminalnych części czynników krzepnięcia krwi: II (protrombiny), VII, IX i X, jak i białka C i jego kofaktora białka S. Po podaniu acenokumarolu zostaje zaburzona reakcja γ -karboksylacji tych białek przez witaminę K i w osoczu krążą ich nieaktywne postacie. Zasadnicze znaczenie w leczeniu acenokumarolem ma tylko zaburzenie powstawania czynników krzepnięcia. Pełna skuteczność działania produktu występuje po 3-5 dniach leczenia, gdyż przez pewien czas krążą jeszcze w osoczu wcześniej wytworzone aktywne czynniki zespołu protrombiny. Doustne leki przeciwzakrzepowe nie rozpuszczają uformowanego zakrzepu,

celem leczenia jest natomiast zapobieganie jego narastaniu oraz groźnym powikłaniom zakrzepowo-zatorowym.

W zależności od wielkości dawki początkowej, acenokumarol powoduje przedłużenie czasu trombotoplastynowego w ciągu 36-72 godzin. Po odstawieniu leku, czas trombotoplastynowy osiąga prawidłowe wartości po kilku dniach.⁹⁹

4.4.3 Zarejestrowane wskazania

Acenokumarol jest wskazany w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczeniu.⁹⁹

4.4.4 Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania acenokumarolu są:⁹⁹

- nadwrażliwość na acenokumarol, związki o podobnej budowie lub którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu;
- ciąża;
- stosowanie u osób, z którymi jest ograniczona możliwość kontaktu (np. pozbawieni opieki i nadzoru pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą alkoholową, osoby z zaburzeniami psychicznymi);
- przypadki, w których istnieje ryzyko wystąpienia krwotoku:
 - skazy krwotoczne i dyskrazja;
 - na krótko przed zabiegiem lub po zabiegu chirurgicznym ośrodkowego układu nerwowego, a także operacji oczu i rozległych zabiegach chirurgicznych;
 - choroba wrzodowa żołądka i (lub) dwunastnicy lub krwotoki z przewodu pokarmowego, układu moczowo-płciowego lub oddechowego, a także krwotoki mózgowo, ostre zapalenie osierdzia i wysięk osierdziowy, zapalenie wsierdzia wywołane przez czynniki zakaźne;
 - ciężkie nadciśnienie tętnicze, ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
 - zwiększona aktywność fibrynolityczna, która zdarza się po operacjach płuc, gruczołu krokowego, macicy itp.

4.4.5 Dawkowanie

*Zasady ogólne*⁹⁹

Wrażliwość na działanie leków przeciwzakrzepowych jest różna u poszczególnych pacjentów i może się także zmieniać w trakcie leczenia. Z tego powodu jest konieczne regularne przeprowadzanie oznaczeń czasu protrombinowego PT/INR (znormalizowany współczynnik międzynarodowy) i na ich podstawie ustalanie odpowiedniego dawkowania.

Lek powinien być podawany raz na dobę i przyjmowany zawsze o tej samej porze dnia.

*Dawkowanie początkowe*⁹⁹

Schemat dawkowania acenocumarolu musi być ustalany indywidualnie. Jeśli przed rozpoczęciem leczenia czas protrombinowy PT/INR mieści się w zakresie normy, to zaleca się następujący schemat dawkowania: Dla osób z prawidłową masą ciała: od 2 mg/dobę do 4 mg/dobę pierwszego dnia leczenia, bez przyjmowania dawki nasycającej. Leczenie można rozpocząć od podania dawki nasycającej - zazwyczaj 6 mg/dobę w pierwszym dniu i 4 mg/dobę w drugim dniu podawania produktu.

Jeśli czas protrombinowy PT/INR, oznaczony przed rozpoczęciem leczenia, jest nieprawidłowy, leczenie należy wprowadzać ostrożnie.

Pacjenci w podeszłym wieku, z chorobami wątroby lub ciężką niewydolnością serca i przekrwieniem wątroby oraz pacjenci niedożywieni mogą wymagać zmniejszenia dawek w czasie terapii (dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących).

Przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się parametrów układu krzepnięcia w optymalnym zakresie terapeutycznym, należy codziennie oznaczać czas protrombinowy PT/INR. Później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać, zależnie od stabilności kolejnych pomiarów PT/INR. Zaleca się, aby próbki krwi do badań laboratoryjnych były zawsze pobierane o tej samej porze dnia.

*Leczenie podtrzymujące i testy krzepnięcia*⁹⁹

Wielkość dawki podtrzymującej jest różna u poszczególnych pacjentów i musi być ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań PT/INR. Odpowiednie ustalenie indywidualnej dawki podtrzymującej jest możliwe do osiągnięcia tylko poprzez staranne monitorowanie wartości PT/INR, prowadzone w regularnych odstępach czasu - przynajmniej jeden raz w miesiącu, tak aby dawkowanie acenokumarolu pozostawało w zakresie terapeutycznym.

W zależności od pożądanej intensywności antykoagulacji, a także od indywidualnego pacjenta, jego choroby i wskazania klinicznego dawka podtrzymująca mieści się zazwyczaj w przedziale pomiędzy 1 mg a 8 mg na dobę.

Zalecana wartość współczynnika INR w migotaniu przedsionków wynosi 2,0-3,0.

*Podsumowanie*¹⁰⁰

Przed rozpoczęciem przyjmowania preparatu oraz w trakcie leczenia należy wykonać badania laboratoryjne krzepnięcia krwi, aby dostosować dawkę do stanu pacjenta. Jeśli wykonanie tych badań jest niemożliwe, nie należy stosować preparatu. Preparat należy przyjmować w jednej dawce, o tej samej porze dnia. Pełne działanie przeciwzakrzepowe otrzymuje się po 3-5 dniach leczenia.

Tabela 33. Dawkowanie acenokumarolu.

Grupa pacjentów	Dawkowanie leku
dorośli*	pierwszy dzień: 4 mg do 12 mg – 1 raz na dobę drugi dzień: 4 mg do 8 mg – 1 raz na dobę trzeci dzień i następne – zależnie od wyniku laboratoryjnej kontroli leczenia, zazwyczaj stosowane dawki podtrzymujące mieszczą się w zakresie 1 mg do 8 mg na dobę
leczenie podtrzymujące	ustalana indywidualnie na podstawie wyników regularnie przeprowadzanych badań laboratoryjnych czasu krzepnięcia; **zazwyczaj mieści się pomiędzy 1 mg a 8 mg dziennie
dzieci	doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci doustnych leków przeciwzakrzepowych, włącznie z acenokumarolem, pozostaje ograniczone; zaleca się zachowanie ostrożności i częstsze monitorowanie czasu protrombinowego oraz INR
osoby w podeszłym wieku	leczenie przeciwzakrzepowe u osób w podeszłym wieku należy monitorować ze szczególną starannością

*jeśli czas trombolastynowy (kaolinowo-kefalinowy) przed rozpoczęciem leczenia jest w granicach normy; **przed rozpoczęciem leczenia i do czasu ustabilizowania się stanu krzepnięcia w optymalnym zakresie, należy codziennie w szpitalu określać czas trombolastynowy (kaolinowo-kefalinowy), później odstępy czasu pomiędzy kolejnymi badaniami można przedłużać; optymalne działanie przeciwzakrzepowe, gdy INR mieści się pomiędzy 2,0 a 4,5 – u większości pacjentów nie obserwuje się wtedy nawrotów zakrzepicy oraz ciężkich powikłań krwotocznych; zazwyczaj po odstawieniu preparatu nie ma niebezpieczeństwa wystąpienia reaktywnej nadkrzepliwości i dlatego nie ma potrzeby stopniowego obniżania dawki, przy zamierzonym zakończeniu leczenia; stwierdzono jednak, że w krańcowo rzadkich przypadkach, u niektórych pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem (np. po zawale mięśnia sercowego), może wystąpić „nadkrzepliwość z odbicia” – wtedy zaleca się stopniowe odstawienie leczenia przeciwzakrzepowego.

Źródło: Centrum Informacji o Leku. Acenocumarol WZF®. Charakterystyka Produktu Leczniczego. <http://leki-informacje.pl/> [stan na 05.09.2013.].

4.4.6 Przedawkowanie

Podczas gdy pojedyncze dawki, nawet bardzo duże, zwykle nie okazują się niebezpieczne, to kliniczne objawy przedawkowania mogą wystąpić w czasie przedłużonego stosowania dawek dobowych większych od niezbędnych do leczenia.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Wystąpienie i nasilenie objawów podmiotowych jest zależne od indywidualnej wrażliwości na doustne leki przeciwzakrzepowe, stopnia przedawkowania oraz czasu trwania leczenia. Krwawienie jest głównym objawem przedmiotowym zatrucia doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi. Najczęściej są to: krwawienia do skóry (80%), krwimocz (52%), krwiaki, krwawienia z przewodu pokarmowego, wymioty krwawe, krwawienie z macicy, krwawienia z nosa, dziąseł, krwawienia do stawów.

Badania laboratoryjne wykazują krańcowo niskie wartości wskaźnika protrombinowego Quicka (lub wysokie wartości INR), znaczne przedłużenie czasu rekalkyfikacji lub czasu

tromboplastynowego (kaolinowo-kefalinowego), zaburzoną γ -karboksylację czynników II, VII, IX i X.

Leczenie

Nie zaleca się stosowania syropu z ipekakuany (wymiotnicy), płukania żołądka w połączeniu z zastosowaniem węgla aktywowanego i cholestyraminy. Jeśli pacjent nie był uprzednio leczony lekami przeciwzakrzepowymi, zgłosił się w ciągu godziny od spożycia produktu, nie ma zaburzeń świadomości, nie jest w stanie śpiączki i nie ma drgawek oraz nie ma dowodów na istnienie jakiegokolwiek krwawienia – to można spróbować wywołać u niego wymioty syropem z wymiotnicy i wykonać płukanie żołądka przy pomocy sondy o dużej średnicy. Płukanie żołądka może spowodować krwawienie. Po wykonaniu płukania żołądka można podać węgiel aktywowany. Nie wolno wywoływać wymiotów u pacjentów leczonych już lekami przeciwzakrzepowymi. Dokonane przy pomocy witaminy K zniesienie działania przeciwzakrzepowego, może być niebezpieczne dla pacjentów wymagających stałego obniżenia krzepnięcia krwi (np. z powodu obecności protezy zastawek sercowych).

Cholestyramina może znacznie zwiększyć eliminację leku, poprzez hamowanie jego krążenia wątrobowo-jelitowego.

Stan nagły i postępowanie podtrzymujące

W przypadku nagłego, ciężkiego krwotoku, należy przetoczyć świeżą, pełną krew lub świeże, mrożone osocze lub rekombinowany czynnik VIIa wraz z witaminą K₁.

Antidotum

Witamina K₁ może w ciągu 3-5 godzin znieść hamujący wpływ acenokumarolu na wątrobową γ -karboksylację czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. W przypadku klinicznie nieistotnych krwotoków, takich jak krótkotrwałe krwawienie z nosa lub małe pojedyncze krwiaki, często wystarcza okresowe obniżenie dawki produktu. W przypadku umiarkowanych krwotoków, należy podać doustnie 2 do 5 mg witaminy K₁. W przypadku ciężkiego krwotoku, należy podać 5 do 10 mg witaminy K₁ dożylnie, bardzo powoli (z szybkością nieprzekraczającą 1 mg/minutę). Dawkę można powtarzać co 4 godziny do maksymalnej dawki dobowej 40 mg.

4.4.7 Działania niepożądane

Działania niepożądane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego zebrano w tabeli 15. Uszeregowano je zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania opisaną w podrozdziale 3.7.

Najpoważniejszym powikłaniem leczenia przeciwzakrzepowego są krwawienia o różnym stopniu nasilenia: niewyjaśnione krwawienia z nosa lub krwawienie z dziąseł, niewyjaśnionego pochodzenia siniaki; obfite krwawienie lub sączenie po skaleczeniu lub z rany; niezwykle obfite lub nieoczekiwane krwawienie miesiączkowe; nieoczekiwane

krwawienie z dróg moczopłciowych; krew w moczu; krwiste lub czarne, smoliste stolce; kaszel z odpluwaniem krwistej plwociny lub krwiste wymioty; podbiegnięcia krwawe w skórze, z pęcherzami, bliznami lub bez, krwiaki podskórne. Mogą również wystąpić: nagły, ciężki lub nieprzerwany ból głowy, zażółcone oczy lub skóra (objawy uszkodzenia wątroby), rzadko zaburzenia ze strony układu pokarmowego (utrata apetytu, nudności, wymioty), reakcje alergiczne (pokrzywka, zapalenie skóry) oraz krwotoczna martwica skóry.⁹⁹

Tabela 34. Acenocumarol WZF® – profil bezpieczeństwa.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
zaburzenia układu immunologicznego	rzadko	reakcje alergiczne (pokrzywka, wysypka)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	często	krwotok (jego wystąpienie jest zależne od dawki leku, wieku pacjenta i rodzaju zasadniczej choroby, ale nie od czasu leczenia)
zaburzenia żołądka i jelit	rzadko	utrata apetytu, nudności, wymioty
zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	bardzo rzadko	uszkodzenie wątroby
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rzadko bardzo rzadko	łysienie krwotoczna martwica skóry, zazwyczaj skojarzona z wrodzonym niedoborem białka C lub jego kofaktora białka S
zaburzenia naczyniowe	bardzo rzadko	zapalenie naczyń

Źródło: URPL. Acenocumarol WZF®. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
http://www.urpl.gov.pl/rejestr_ch/index.htm [stan na 28.01.2014].

5 Efekty zdrowotne

W analizie efektywności klinicznej uwzględniono punkty końcowe, które dotyczą jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz są istotne z perspektywy chorego. Przyjęto następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów z udarem lub zatorom w krążeniu dużym,
- zgony niezależnie od przyczyny,
- zgony z przyczyn naczyniowych,
- odsetek pacjentów z zawałem serca,
- odsetek pacjentów z udarem lub zatorowością płucną,
- odsetek pacjentów hospitalizowanych niezależnie od przyczyny,
- odsetek pacjentów z udarem niezależnie od typu,
- odsetek pacjentów z udarem krwotocznym,
- odsetek pacjentów z udarem niedokrwinnym lub nieokreślonym,
- odsetek pacjentów z udarem powodującym niesprawność lub zakończonym zgonem,
- odsetek pacjentów z udarem niepowodującym niesprawności,
- incydenty zakrzepowo-zatorowe,
- złożony punkt końcowy,
- zmiana stężenia D-dimerów,
- ocena jakości życia^{§§}.

Jednym z punktów oceny skuteczności jest miara laboratoryjna – zmiana stężenia D-dimerów w osoczu. D-dimery to fragmenty fibryny powstające w procesie degradacji fibryny przez plazminę, a oznaczenie ich stężenia jest wykorzystywane w diagnostyce choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej.^{101,102}

W analizie bezpieczeństwa opartej na RCT uwzględniono wszystkie raportowane parametry dotyczące bezpieczeństwa:

1) krwawienia:

- krwawienia łącznie,
- duże lub klinicznie istotne krwawienia,
- duże krwawienia,
- duże krwawienia zagrażające życiu,
- duże krwawienia niezagrażające życiu,
- duże krwawienia żołądkowo-jelitowe,

^{§§} Ocenę jakości życia przeprowadzono w podgrupie chorych z badania RE-LY (publikacja Monz 2013) z chorobą stabilną w ciągu pierwszego roku leczenia, tj. w przypadku braku występowania takich zdarzeń jak udary lub duże krwawienia (N=1 435).

- małe krwawienia,
 - duże lub małe krwawienia,
 - krwawienia wewnątrzczaszkowe,
 - krwawienia zewnątrzczaszkowe,
- 2) pacjenci, którzy nie ukończyli badania:
- pacjenci, którzy przerwali badanie w trakcie 2 lat badania,
 - pacjenci, którzy przerwali badanie w trakcie 1. roku,
- 3) zdarzenia powodujące przerwanie leczenia:
- zdarzenie zdefiniowane w ramach analizy skuteczności,
 - działania niepożądane,
 - ciężkie działania niepożądane,
 - objawy żołądkowo-jelitowe,
 - krwawienia żołądkowo-jelitowe,
 - zatory sercowo-naczyniowe i obwodowe,
 - duże lub klinicznie istotne krwawienia,
 - wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT) lub asparaginianowej (ASPAT),
 - inne objawy,
 - decyzja pacjenta,
- 4) inne działania niepożądane.

Z wymienionych powyżej punktów końcowych oceny skuteczności i bezpieczeństwa dabigatranu w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków, w docelowej populacji chorych, tj. u chorych z migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, skuteczność i bezpieczeństwo dabigatranu analizowano w odniesieniu do następujących punktów końcowych:

[REDACTED]

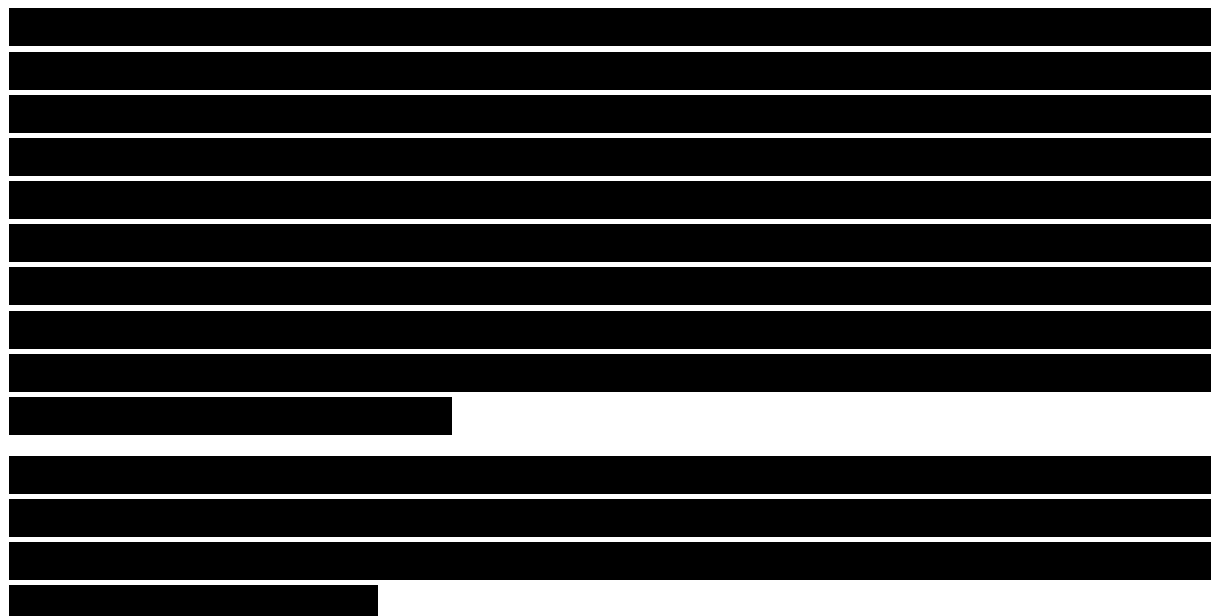
[REDACTED]

[REDACTED]

6 Dotychczasowe finansowanie

Dabigatran, rywaroksaban, warfaryna i acenokumarol znajdują się w wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na styczeń i luty 2014 r. (A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym).¹⁰³

Dabigatran (preparaty 75 mg i 110 mg w opakowaniach po 10 i 30 kapsułek – łącznie 4 preparaty Pradaxa®) jest refundowany (za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) jedynie we wskazaniu: „żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”.



Warfaryna (2 preparaty Warfin®) i **acenokumarol** (1 preparat Acenokumarol WZF®) są refundowane (za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji.^{103,104} Do zarejestrowanych wskazań dla obu leków należy zapobieganie powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu dużym).

Rywaroksaban (Xarelto®) jest refundowany za odpłatnością ryczałtową do wysokości limitu (1 preparat) we wskazaniu „żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia

po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna”, a za odpłatnością 30% do wysokości limitu (3 preparaty) we wskazaniu „leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia”.

Zgodnie ze stanowiskiem Rady Przejrzystości nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r., Rada AOTM uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto® (rywaroksaban), tabletki powlekane: 15 mg (opakowania po 14 tabl. i 42 tabl.) i 20 mg (opakowania po 14 tabl. i 98 tabl.), we wskazaniu: „profilaktyka udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze krwi, wiek 75 lat, cukrzyca, udar lub przemijający udar niedokrwienny w wywiadzie”, jako świadczenia gwarantowanego.¹⁰⁵

Za uzasadnienie stanowiska podano, iż rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadanym.¹⁰⁵

Apiksaban (Eliquis®) uzyskał w sierpniu 2013 r. pozytywną rekomendację AOTM (Rekomendacja nr 98/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.) w odniesieniu do objęcia refundacją we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na ≥ 3 punktów w skali CHADS₂.¹⁰⁶

Za uzasadnienie rekomendacji podano, iż apiksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa oraz jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.¹⁰⁶

Lek nie znalazł się jednak na obowiązującej liście leków refundowanych.¹⁰³

Tabela 35. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej wg Obwieszczenia MZ obowiązującego na styczeń 2014 r.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
acенокumarol	Acenocumarol WZF, tabl., 4 mg	60 tabl.	5909990055715	21.0, Leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K	8,32	8,74	11,86	11,86	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji*	ryczałt	5,12
warfaryna	Warfin, tabl., 3 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622368		14,02	14,72	17,40	9,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji**	ryczałt	11,79
	Warfin, tabl., 5 mg	100 tabl. (słoik)	5909990622382	22,47	23,59	27,52	16,47		ryczałt	18,16	
eteksylan dabigatranu	Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	10 kaps. (blister)	5909990641215	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	56,16	58,97	63,70	17,95	Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolennego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna	ryczałt	48,95
	Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg	30 kaps. (blister)	5909990641222		168,48	176,90	186,25	53,84		ryczałt	135,61
	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	10 kaps. (blister)	5909990641253		58,32	61,24	67,30	26,32		ryczałt	44,18
	Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg	30 kaps. (blister)	5909990641260		174,96	183,71	195,33	78,97		ryczałt	119,56

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
rywaroksaan	Xarelto, tabl., 10 mg	10 tabl. (PP/alu.)	5909990658145		91,99	96,59	105,84	52,64	Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej alloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej alloplastyce) - prewencja pierwotna	ryczałt	56,40
	Xarelto, tabl. powl., 15 mg	14 szt.	5909990910601		128,82	135,26	148,74	110,55	Leczenie zakrzepicy żył głębokich oraz profilaktyka nawrotowej zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej po ostrej zakrzepicy żył głębokich u osób powyżej 18 roku życia	30%	71,36
	Xarelto, tabl. powl., 15 mg	42 szt.	5909990910663		386,47	405,79	425,76	331,65		30%	193,61
	Xarelto, tabl. powl., 20 mg	14 szt.	5909990910700		128,82	135,26	150,40	147,40		30%	47,22

* w profilaktyce powikłań zakrzepowo-zatorowych i ich leczeniu; ** w tym w zapobieganiu powikłaniom zakrzepowo-zatorowym (udar lub zator w krążeniu obwodowym) u pacjentów z migotaniem przedsionków.

7 Grupa limitowa

Preparat Pradaxa® dostępny jest w Polsce na receptę przy poziomie odpłatności ryczałkowej we wskazaniu „Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce całkowitej stawu biodrowego (do 30 dnia po przebytej aloplastyce) lub kolanowego (do 14 dnia po przebytej aloplastyce) – prewencja pierwotna” i jest finansowany w ramach grupy limitowej 22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych.¹⁰³

Koszt 1 opakowania leku wynosi dla płatnika:

- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 10 kaps. (blis.) – 14,75 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 30 kaps. (blis.) – 50,64 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 10 kaps. (blis.) – 23,12 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps. (blis.) – 75,77 PLN.

Koszt 1 opakowania leku wynosi dla chorego (wysokość dopłaty świadczeniobiorcy):

- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 10 kaps. (blis.) – 48,95 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 75 mg, 30 kaps. (blis.) – 135,61 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 10 kaps. (blis.) – 44,18 PLN;
- Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 30 kaps. (blis.) – 119,56 PLN.

Wnioskowane jest finansowanie dabigatranu ze środków publicznych w nowym wskazaniu refundacyjnym dla nowych prezentacji leku:

- **Pradaxa, kaps. twarde, 110 mg, 60 kaps. (blis.);**
- **Pradaxa, kaps. twarde, 150 mg, 60 kaps. (blis.).**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dabigatran w dawce 110 mg i 150 mg jest wskazany w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka:⁷⁹

- przebyty udar, przemijający napad niedokrwienności lub zatorowość systemowa;
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca < 40%;
- objawowa niewydolność serca, ≥ II kl. wg NYHA;
- wiek ≥ 75 lat;
- wiek ≥ 65 lat i towarzysząca mu jedna z następujących chorób: cukrzyca, choroba wieńcowa lub nadciśnienie tętnicze.

Wnioskowane jest organicznie nowego wskazania względem zarejestrowanego, do stosowania w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjen-

tów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂, tj. zgodnie z rekomendowanym pozycjonowaniem leku konkurencyjnego przez AOTM

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

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹⁰⁷ Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2013 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2014 r. (Dz. U. z 13 września 2013 r., poz. 1074) minimalne wynagrodzenie za pracę ustala się od 1 stycznia 2014 roku w wysokości 1 680 PLN.

██
██
██

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Dabigatran (Pradaxa®) w prewencji udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂

Preparat	Liczba DDD/opa k.*	Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN**	Cena hurtowa za DDD, PLN	Cena detaliczna, PLN	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty NFZ, PLN	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]										
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8 Problem decyzyjny wg PICO

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dabigatranu (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim) w profilaktyce zakrzepowo-zatorowej u chorych z migotaniem przedsionków w porównaniu ze stosowaniem warfaryny, acenokumarolu, rywaroksabanu lub apiksabanu.

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Pradaxa zawęży docelową populację do podgrupy chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS₂.

Ograniczenie to, zgodne z rekomendowanym przez Agencję Oceny Technologii Medycznych pozycjonowaniem leku konkurencyjnego dla dabigatranu,^{1,2} ma na celu zapewnienie dostępności do terapii najbardziej potrzebującym chorym przy jednoczesnym zachowaniu kontroli budżetu płatnika publicznego.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Charakterystyka problemu decyzyjnego wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	chorzy z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂
interwencja (I)	dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim)
komparator (C)	<ul style="list-style-type: none">• warfaryna/acenokumarol• rywaroksaban• apiksaban
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">• odsetek pacjentów z udarem lub zatorem w krążeniu dużym,*• zgony niezależnie od przyczyny,*• zgony z przyczyn naczyniowych,*• odsetek pacjentów z zawałem serca,• odsetek pacjentów z zatorowością płucną,• odsetek pacjentów hospitalizowanych niezależnie od przyczyny,• odsetek pacjentów z udarem niezależnie od typu,• odsetek pacjentów z udarem krwotocznym,• odsetek pacjentów z udarem niedokrwiennym lub nieokreślonym,• incydenty zakrzepowo-zatorowe,• ocena jakości życia, ocena bezpieczeństwa:

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• krwawienia<ul style="list-style-type: none">○ krwawienia łącznie,○ duże lub klinicznie istotne krwawienia,○ duże krwawienia,*○ duże krwawienia zagrażające życiu,○ duże krwawienia niezagrażające życiu,○ duże krwawienia żołądkowo-jelitowe,○ małe krwawienia,○ duże lub małe krwawienia,○ krwawienia wewnętrzne,*○ krwawienia zewnętrzne,• zdarzenia powodujące przerwanie leczenia,• inne zdarzenia niepożądane.

Spis tabel

[Redacted Table of Contents]

[REDACTED]

Spis rysunków



Piśmiennictwo

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]

[Redacted text block 6]

[Redacted text block 7]

[Redacted text block 8]

[Redacted text block 9]

[Redacted text block 10]

[Redacted text block 11]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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