



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa

Fragmin (Dalteparinum natricum)

Clexane, Clexane forte (Enoxaparinum natricum)

Fraxiparine, Fraxodi (Nadroparinum calcium)

we wskazaniach:

Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego

Raport Nr: AOTM-BP-434-9-2014

Warszawa, 8 stycznia 2015 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

ACCA - Association of Acute Cardiac Care
ACCP - American College of Chest Physicians
AHA - American Heart Association
AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality
AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych
APTT – czas krzepnięcia osocza (ang. Activated Partial Thromboplastin Time)
ARB - ang. Angiotensin Receptor Blockers - blokery receptora angiotensynowego
ASA - kwas acetylosalicylowy (ang. Acetylsalicylic acid)
AT - antytrombina
AWF - czynnik von Willebranda (ang. Von Willebrand Factor Antigen)
bd – brak danych
CCS – badania kliniczno-kontrolne (ang. *case control studies*)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)
DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku
DVT – zakrzepica żył głębokich (ang. *deep vein thrombosis*)
EAPCI - European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions
EHA - European Heart Association
EHRA - European Heart Rhythm Association
EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków
ESC - ang. European Society of Cardiology
FDA - Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate)
HAS – fr. Haute Autorité De Santé
HDCz/LMWH - heparyna drobnocząsteczkowa (ang. low-molecular-weight heparin)
HF – ang. *heart failure* – niewydolność serca
HIT - małopłytkowość wywołana heparyną
HNF/UFH - heparyna niefrakcjonowana (ang. unfractionated heparin)
I – interwencja
IU – jednostki międzynarodowe (ang. *international unit*)
i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie
INR - *współczynnik czasu protrombinowego* (ang. *International Normalized Ratio*)
KNK - Krytyczne niedokrwienie kończyn
LVSD – ang. *left ventricular systolic dysfunction* – dysfunkcja skurczowa lewej komory
MACE - major adverse cardiac events
MI – ang. *myocardial infarction* – zawał serca
MZ – Ministerstwo Zdrowia
N – liczba pacjentów w badaniu,
n – liczba pacjentów w grupie
nd – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS - National Health Service
NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence
NYHA - ang. New York Heart Association - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
NZGG – New Zealand Guidelines Group
OR - iloraz szans (ang. odds ratio)
OZW – ostry zespół wieńcowy
p – wartość p
PBAC - Pharmaceutical Benefit Advisory Committee
PTG – Polskie Towarzystwo Ginekologiczne
RCT – randomizowane badanie kliniczne (ang. *randomised controlled trial*)
RK – Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)
RP – Rada Przejrzystości
SIGN - Intercollegiate Guidelines Network
SMC - Scottish Medicines Consortium
TASC The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease

TIGC The Thrombosis Interest Group of Canada

TFPI - inhibitor zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor)

TIGC - Thrombosis Interest Group of Canada

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.)

Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.)

VKA - antagonisty witaminy K (ang. *Vitamin K antagonist*)

VTE - żylna choroba zakrzepowo zatorowa (ang. *venous thrombosis*)

WHO – ang. *World Health Organization*

WMD – średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*)

WMI – ang. *weight mean incidence*

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZTP - zatorowość tętnicy płucnej

ZŻG - zakrzepica żył głębokich

ŻChZZ - żylna choroba zakrzepowo zatorowa

Spis treści

1	Podstawowe informacje o zleceniu	7
2	Problem decyzyjny	9
2.1	Problem zdrowotny	9
2.1.1	Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne ...	9
2.1.2	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa	10
2.1.3	Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	14
2.2	Interwencja oceniana	16
2.3	Finansowanie ze środków publicznych.....	19
2.4	Komparatory	22
2.5	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną ..	22
3	Opinie ekspertów	26
4	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	27
4.1	Rekomendacje kliniczne	27
4.2	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	36
5	Wskazanie dowodów naukowych	38
5.1	Analiza kliniczna: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	38
5.1.1	Metodologia analizy klinicznej.....	38
5.1.2	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych	39
5.1.3	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych.....	45
5.1.4	Wyniki oceny bezpieczeństwa	46
5.2	Analiza kliniczna: Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych)	46
5.2.1	Metodologia analizy klinicznej.....	46
5.2.2	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych	47
5.2.3	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych.....	49
5.2.4	Wyniki oceny bezpieczeństwa	49
5.3	Analiza kliniczna: Profilaktyka i leczenie żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w ciąży.....	49
5.3.1	Metodologia analizy klinicznej.....	49
5.3.2	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych	50
5.3.3	Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych.....	51
5.3.4	Wyniki oceny bezpieczeństwa	51
5.4	Analiza kliniczna: Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).....	52
5.4.1	Metodologia analizy klinicznej.....	52
5.5	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	53
6	Analiza ekonomiczna	56

7	<i>Ocena wpływu na budżet płatnika</i>	57
8	<i>Podsumowanie</i>	58
9	<i>Piśmiennictwo</i>	62
10	<i>Załączniki</i>	65

1 Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD)

2014-12-18

i znak pisma zlecającego

MZ-PLA-4610-474/ISU/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę, stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.):

Stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych

Tabela 1. Zestawienie substancji czynnych i wskazań

Lp.	Substancja czynna	Wskazanie
1	Dalteparinum natricum	Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia dosutnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
2	Enoxaparinum natricum	Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)
3	Nadroparinum calcium	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Typ zlecenia: inne zadanie na zlecenie Ministra Zdrowia

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna:

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcium, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) zestawiono w Tabeli 2 (poniżej):

Tabela 2. Zestawienie leków zawierających spironolakton refundowanych w ocenianych wskazaniach na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.

Lp. w zał. A1a	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
858	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776412

859	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776511
860	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	5909990776610
861	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	5909990776719
862	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990949410
863	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519
864	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618
865	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717
866	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818
1066	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990048328
1067	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990048427
1068	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990774821
1069	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990774920
1070	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990775026
1071	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990891429
1072	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990891528
2186	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621
2187	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720
2188	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829
2189	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821
2190	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920
2191	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932
2192	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038
2193	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia dosutnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne
- Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowej lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)
- Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży
- Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa leku	Podmiot odpowiedzialny
Fragmin	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
Clexane	SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA
Clexane forte	AVENTIS PHARMA LTD., WIELKA BRYTANIA
Fraxiparine	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA
Fraxodi	GLAXOSMITHKLINE EXPORT.LTD, WIELKA BRYTANIA

2 Problem decyzyjny

Dnia 18.12.2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Rady Przejrzystości odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

2.1 Problem zdrowotny

2.1.1 *Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne*

Doustne leki przeciwzakrzepowe z grupy antagonistów witaminy K (vitamin K antagonists – VKA) są stosowane od ponad 70 lat. Główne wskazania do ich stosowania to:

- migotanie przedsionków u chorych, którzy mają wskazania do profilaktyki udaru mózgu
- wada zastawkowa z towarzyszącym migotaniem przedsionków,
- wszczepienie zastawki mechanicznej serca,
- wszczepienie zastawki biologicznej – przez pierwsze 3 miesiące po operacji,
- żylna choroba zakrzepowo-zatorowa,
- zatorowość płucna¹

Według wytycznych ACCP (American College of Chest Physicians) terapia pomostowa (tj. leczenie w okresie okołooperacyjnym, gdy odstawiono VKA) opiera się na włączeniu HDCz i HNF w dawce terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowo-zatorowego i ryzyka krwawienia. Szacuje się, że u 30% chorych, u których odstawiono VKA przed zabiegiem inwazyjnym, obserwuje się znaczne wahania INR w pierwszym miesiącu po ponownym włączeniu leku.²

W przypadku możliwości wykonania zabiegu związanego z niewielkim ryzykiem krwawienia u pacjenta stosującego z istotnych wskazań klinicznych doustne antykoagulanty zabieg należy przeprowadzić, nie odstawiając przewlekłe stosowanych antykoagulantów. Postępowanie takie jednak możliwe jest jedynie w przypadku zabiegów obciążonych małym ryzykiem poważnego krwawienia, do których należą ekstrakcje pojedynczych zębów i inne małe zabiegi stomatologiczne, operacje zaćmy, małe zabiegi dermatologiczne lub też niektóre inwazyjne procedury diagnostyczne, jak na przykład badanie gastroskopowe czy kolonoskopowe. W porównaniu z wyżej wymienionymi, o wiele większy problem stanowi kwalifikacja do rozległych zabiegów operacyjnych lub procedur związanych z wysokim odsetkiem powikłań krwotocznych chorych, u których nie jest możliwe stosowanie antagonistów witaminy K w okresie około zabiegowym. W każdym przypadku konieczność zastosowania terapii pomostowej należy rozważać indywidualnie, mając na uwadze zarówno ryzyko odstawienia doustnych antykoagulantów, jak i ryzyko powikłań krwotocznych terapii pomostowej.³

Decyzja o odstawieniu VKA opiera się na ocenie ryzyka wystąpienia incydentu zakrzepowo-zatorowego, w tym ryzyka zgonu lub trwałego inwalidztwa, w odniesieniu do ryzyka krwawienia, zwłaszcza poważnego. Ryzyko krwawienia najczęściej ocenia się jako małe lub duże. Zabiegi dużego ryzyka powinno się

¹ Stępińska J., Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne – od codzienności do sytuacji szczególnych, Przewodnik Lekarza, 1/2012

² Szczekliki A. Interna Szczekliki Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, s.522-523

³ Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego, Acta Angiol Vol. 18, No. 4 pp. 127–147

przeprowadzać, gdy $INR < 1,5$. Uważa się, że ryzyko pośrednie pozwalające na wykonanie zabiegu przy $INR 1,5-2,0$ występuje przy operacji przepukliny pachwinowej, wymianie baterii stymulatora, angioplastyce tętnic, zabiegach laparoskopowych oraz biopsjach tarczycy, płuca i stercza. Decyzję co do stopnia nasilenia antykoagulacji w dniu zabiegu zawsze podejmuje lekarz wykonujący zabieg, opierając się na analizie ryzyka incydentu zakrzepowo-zatorowego po zabiegu oraz krwawienia u danego chorego. Zdecydowanie zaleca się nieprzerywanie terapii VKA podczas wykonywania zabiegów związanych z małym ryzykiem krwawienia u chorych obciążonych dużym ryzykiem zakrzepowo-zatorowym.⁴

Leczenie przeciwzakrzepowe nie powinno być przerywane, chyba, że ryzyko krwawienia związanego z operacją jest duże. W takiej sytuacji należy obniżyć INR poniżej 2,0 i stosować zastępczo heparynę drobnocząsteczkową (LMWH) lub niefrakcjonowaną (UFH). Wszyscy leczeni VKA, z wyjątkiem chorych ze wszczepioną zastawką mechaniczną, mogą otrzymywać przejściowo LMWH. U chorych z zastawką mechaniczną należy indywidualnie ocenić ryzyko zakrzepicy i pamiętać, że LMWH nie są zarejestrowane w tym wskazaniu. Ryzyko zakrzepicy u chorych ze wszczepioną zastawką mitralną lub trójdzielną jest znacznie wyższe niż z aortalną. Powrót do leczenia VKA powinien nastąpić możliwie szybko, w zależności od hemostazy. Do czasu osiągnięcia terapeutycznego INR nie należy przerywać leczenia LMWH lub UFH.

Małe zabiegi chirurgiczne i zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane przy INR ok. 2,0 z zapewnieniem lokalnej hemostazy.⁵

[Źródło: AOTM-DS-434-7/2013]

2.1.2 Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Problem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej został przedstawiony w odniesieniu do wskazań:

- Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej),
- Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży,

na podstawie analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-37/2014.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) [ang. *Venous Thromboembolism*, VTE] manifestuje się klinicznie w postaci zatorowości płucnej (ZP) i zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) [ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT].

Epidemiologia

Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Na podstawie danych z Ameryki Północnej i Europy Zachodniej można sądzić, że w Polsce co roku ~57 000 osób zapada na ZŻG, zaś ~36 000 na ZP. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Ok. 70% przypadków ŻChZZ dotyczy osób w wieku > 60 lat. Zapadalność na ZŻG zależy od indywidualnego zagrożenia zakrzepowego. Szczególną grupę ryzyka stanowią chorzy hospitalizowani, z których około połowa jest obciążona zwiększonym ryzykiem ŻChZZ, zarówno na oddziałach chirurgicznych (~65% chorych), jak i internistycznych (~42% chorych). Zakrzepica żył głębokich kończyn górnych jest rzadką chorobą (4-10% przypadków zakrzepicy).

[Źródło: Szczeklik 2013]

Etiologia i patogeneza

Do powstania zakrzepu w żyłę prowadzą czynniki tworzące tzw. triadę Virchowa:

1. Zwolnienie przepływu krwi (np. w skutek unieruchomienia kończyny lub ucisku żył)
2. Przewaga czynników prozakrzepowych nad inhibitorami krzepnięcia i czynnikami fibrynolitycznymi (trombofilie wrodzone i nabyte)

⁴ Szczeklik A. Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, s. 522-523

⁵ Stępińska J., Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwpłytkowe – od codzienności do sytuacji szczególnych, Przewodnik Lekarza, 1/2012

3. Uszkodzenie ściany naczyniowej (np. w wyniku urazu lub mikrourazów podczas operacji kończyny dolnej).

Zwykle potrzebne są ≥ 2 ww. czynniki, aby doszło do zakrzepicy.

Cechy osobnicze i stany kliniczne wiążące się ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ (czynniki ryzyka):

1. Wiek > 40 lat (ryzyko zwiększa się z wiekiem)
2. Otyłość (BMI > 30 kg/m²)
3. Przebyta ŻChZZ
4. Urazy (zwłaszcza wielonarządowe lub złamania miednicy, bliższego odcinka kości udowej i innych kości długich kończyn dolnych)
5. Długotrwałe unieruchomienie kończyny dolnej (z powodu np. niedowładu, opatrunku gipsowego unieruchamiającego 2 sąsiednie stawy, znieczulenia ogólne [zwłaszcza z użyciem środków zwiotczających])
6. Udar mózgu, gdy wiąże się z niedowładem kończyny dolnej
7. Nowotwory złośliwe (ryzyko ŻChZZ zwiększa się wraz z zaawansowaniem nowotworu), zwłaszcza rak trzustki, nowotwory mózgu, rak płuca, rak jajnika i rak nerki
8. ŻChZZ w wywiadzie rodzinnym
9. Trombofilia wrodzona lub nabyta (szczególnie niedobór antytrombiny i zespół antyfosfolipidowy)
10. Sepsa
11. Ostra obłozna choroba leczona zachowawczo (np. ciężkie zapalenie płuc)
12. Niewydolność serca III i IV klasy NYHA
13. Niewydolność oddechowa
14. Choroby autoimmunologiczne (m.in. choroba Leśniowskiego i Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie wielomięśniowe/skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty układowy, guzkowe zapalenie tętnic, reumatoidalne zapalenie stawów, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, pierwotna małopłytkowość immunologiczna)
15. Zespół nerczycowy
16. Zespoły mieloproliferacyjne
17. Nocna napadowa hemoglobinuria
18. Ucisk na naczynia żyłne (np. guz, krwiak, malformacja tętnicza)
19. Cięża i połóg
20. Długotrwały ($> 6-8$ h) lot samolotem w klasie ekonomicznej, zwłaszcza połączony ze snem w pozycji siedzącej
21. Żyłaki kończyn dolnych u młodszych osób (< 60 r.ż., zwłaszcza < 45 r.ż.)
22. Ostre zakażenia, wysoka gorączka, odwodnienie.

Interwencje diagnostyczne, lecznicze i profilaktyczne związane ze zwiększonym ryzykiem ŻChZZ:

1. Duże zabiegi operacyjne, szczególnie w obrębie kończyn dolnych, miednicy i jamy brzusznej
2. Obecność cewnika w dużych żyłach, zwłaszcza wprowadzonego do żyły udowej
3. Leczenie przeciwnowotworowe – chemioterapia, leczenie hormonalne i szczególnie stosowanie inhibitorów angiogenezy
4. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, hormonalnej terapii zastępczej lub selektywnych modulatorów receptora estrogenowego
5. Stosowanie leków stymulujących erytropoezę
6. Stosowanie heparyny, zwłaszcza niefrakcjonowanej, w związku z dużym zabiegiem kardiochirurgicznym (ryzyko wystąpienia małopłytkowości wywołanej heparyną [HIT]).

Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie). Ocenia się, że około 60% przypadków zakrzepicy żyłnej niezakończonych zgonem wiąże się z przemijającymi czynnikami ryzyka, które można wyeliminować. ŻChZZ związaną z przemijającymi czynnikami ryzyka określa się mianem sprowokowanej. ŻChZZ, w której nie zidentyfikowano czynników ryzyka lub nie są one znane, określa się mianem idiopatycznej (samoistnej).

Zakrzepy powstające w żyłach są utworzone głównie z fibryny i erytrocytów (tzw. zakrzep czerwony). W układzie żylnym kończyn dolnych zakrzepy są inicjonowane najczęściej w zatokach żylnych mięśnia płaszczkowatego i kieszonkach zastawek żyły podkolanowej; rzadziej w wyniku ucisku lewej żyły biodrowej przez prawą tętnicę biodrową (zespół Maya i Thurnera). W warunkach patologicznych zakrzepy mogą się powiększać aż do zamknięcia światła naczynia i dalej w kierunku żyły o zachowanym przepływie. Rozpuszczanie zakrzepu zachodzi dzięki własnej aktywności fibrynolitycznej silniejszej niż aktywność czynników prozakrzepowych. Jeśli zakrzep powoduje znaczne utrudnienie odpływu krwi z kończyny, wzrasta ciśnienie wewnątrznaczyniowe i rozwija się niewydolność żylna.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Diagnostyka

Ocena kliniczna chorego z zakrzepicą żył ma ograniczone znaczenie:

- Tylko u około 50% chorych obiektywne metody potwierdzają podejrzenie kliniczne zakrzepicy
- U prawie 50% chorych zakrzepica żył głębokich kończyn dolnych przebiega bez istotnych objawów klinicznych
- O trudnościach diagnostycznych świadczy też i to, że za życia zakrzepica rozpoznawana jest u zaledwie 3% chorych, u których stwierdza się ją w badaniu sekcyjnym.

Obserwacje te przemawiają za prowadzeniem profilaktyki pierwotnej zakrzepicy żyłnej u osób zagrożonych i stosowaniem obiektywnych metod diagnostycznych w celu weryfikacji podejrzenia.

Ponieważ u większości chorych ŻChZZ przebiega skąpo objawowo lub niecharakterystycznie, rozpoznanie musi się opierać na znajomości czynników ryzyka i czujności w sytuacjach, gdy one występują.

Podstawą rozpoznania jest połączenie oceny klinicznego prawdopodobieństwa zakrzepicy, np. za pomocą skali Wellsa, z oznaczeniem stężenia dimeru D i/lub CUS (ultrasonograficzny test uciskowy). W przypadku gdy rozpoznanie za pomocą USG budzi wątpliwości, badanie należy powtórzyć.

[Źródło: Szczeklik 2013]

Leczenie i cele leczenia

Metody początkowego leczenia farmakologicznego ŻŻG kończyn dolnych i górnych, a także większości przypadków ZP niewysokiego ryzyka są podobne. Chorzy z ŻŻG (zarówno żył biodrowych, udowych i podkolanowych, jak i żył głębokich goleni) lub z ZP wymagają długotrwałego leczenia z użyciem leków przeciwkrzepliwych, z uwagi na duże ryzyko objawowego powiększenia się zakrzepu, nawrotu zakrzepicy lub ZP.

Bez leczenia ryzyko nawrotu ŻChZZ po pierwszym epizodzie samoistnej ŻŻG wynosi w ciągu 2, 5 i 8 lat obserwacji odpowiednio 18%, 25% i 30%. W obecności nowotworu złośliwego lub niektórych postaci trombofilii ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie większe. Jeżeli przyczyną ŻŻG był przejściowy czynnik ryzyka (np. ciąża, unieruchomienie), ryzyko nawrotu ŻChZZ jest znacznie mniejsze. Zwiększone stężenie dimeru D w surowicy wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu ŻChZZ.

Metody zapobiegania nawrotowi ŻChZZ u chorych po ŻŻG kończyn dolnych lub górnych i ZP są podobne. Istnieją różnice między chorymi z ZP i chorymi z ŻŻG, które uzasadniają osobne rozpatrzenie niektórych aspektów leczenia ZP:

1. ryzyko wczesnego zgonu (w ciągu miesiąca) od epizodu ŻChZZ (pierwszego lub nawrotu) jest większe u chorych z ZP niż u chorych z ŻŻG, co może uzasadniać w niektórych przypadkach bardziej agresywne początkowe leczenie ZP (np. leczenie trombolityczne, umieszczenie filtru w żyłę głównej dolnej, bardziej intensywne leczenie przeciwkrzepliwie) niż ŻŻG
2. ryzyko nawrotu ŻChZZ w postaci ZP po ZP jest 3-krotnie większe niż po ŻŻG, co może uzasadniać bardziej agresywne początkowe leczenie ZP lub przedłużone leczenie ZP
3. przewlekłe następstwa ZP to upośledzenie czynności serca i płuc, zwłaszcza z powodu nadciśnienia płucnego, a w przypadku ŻŻG – zespół pozakrzepowy kończyn dolnych lub górnych,

i ta różnica w znaczeniu klinicznym przewlekłych następstw ma największe znaczenie dla zalecenia procedur usuwania zakrzepu u chorych z ZZG i chorych z ZP.

Leczenie objawowej i bezobjawowej ZZG jest takie samo.

U chorych z potwierdzoną ZZG kończyn dolnych zalecamy niezwłoczne zastosowanie jednej z następujących opcji:

1. HDCz (heparyny drobnocząsteczkowe) s.c. [1A⁶]
2. HNF (heparyna niefrakcjonowana) i.v. [1A]
3. HNF s.c. z monitorowaniem efektu przeciwkrzepliwego [1A]
4. HNF s.c. w dawce dostosowanej do masy ciała bez monitorowania efektu przeciwkrzepliwego [1A]
5. fondaparynuks s.c. (lek Arixtra - nierefundowany w Polsce) [1A]
6. rywaroksaban (lek Xarelto) [1B]⁷.

[Źródło: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012]

Leczenie ZP wysokiego ryzyka

- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy niezwłocznie zastosować HNF [I/A]; HNF i.v. jest preferowaną metodą początkowego leczenia przeciwkrzepliwego, ponieważ nie przeprowadzono badań klinicznych z HDCz i fondaparynuksiem w tej grupie chorych.
- Powinno się wyrównać hipotensję, aby zapobiec postępującej niewydolności prawokomorowej i zgonowi z powodu ZP [I/C]. Zaleca się zastosowanie leków obkurczających naczynia krwionośne [I/C].
- U chorych z ZP przebiegającą z małym rzutem serca i prawidłowym ciśnieniem tętniczym można stosować dobutaminę i dopaminę [IIa/B].
- Nie zaleca się intensywnej płynoterapii [III/B]. Chorym z hipokseміą należy podawać tlen [I/C].
- U chorych z ZP wysokiego ryzyka należy zastosować leczenie trombolityczne [I/A].
- Chirurgiczną embolektomię zaleca się, gdy leczenie trombolityczne jest bezwzględnie przeciwwskazane lub było nieskuteczne [I/C]. Jako alternatywę w przypadku skrzeplin położonych proksymalnie w tętnicach płucnych można rozważyć przezskórną embolektomię lub fragmentację skrzepliny za pomocą cewnika [IIB/C].

Leczenie ZP niewysokiego ryzyka

- U chorych z dużym lub pośrednim prawdopodobieństwem klinicznym ZP leczenie przeciwkrzepliwie należy rozpocząć bezwzględnie, nie czekając na wyniki badań diagnostycznych [I/C].
- W leczeniu początkowym u większości chorych z ZP niewysokiego ryzyka zaleca się stosowanie HDCz lub fondaparynuksu [I/A]. U chorych obciążonych wysokim ryzykiem krwawienia lub z ciężką niewydolnością nerek w początkowym leczeniu ZP zaleca się HNF z docelowym APTT przekraczającym wartość kontrolną 1,5–2-krotnie [I/C].
- Leczenie początkowe za pomocą HNF, HDCz lub fondaparynuksu należy kontynuować przez co najmniej 5 dni [I/A]. HNF, HDCz lub fondaparynuks można odstawić, pozostawiając samego antagonistę witaminy K (w Polsce dostępne są acenokumarol i warfaryna – przyp. red.), dopiero wówczas, gdy docelowa wartość INR (2,0–3,0) jest utrzymana przez 2 kolejne dni [I/C].
- Nie zaleca się rutynowego stosowania leczenia trombolitycznego u chorych z ZP niewysokiego ryzyka, ale można je rozważyć u wybranych chorych z ZP o pośrednim ryzyku [IIB/B].

⁶ **Siła zalecenia: silne** [1]; **stopień wiarygodności danych: [A]** dane z badań z randomizacją bez istotnych niedociągnięć metodycznych lub dane z badań obserwacyjnych wskazujące na bardzo duży efekt interwencji.

⁷ **Siła zalecenia: silne** [1]; **stopień wiarygodności danych: [B]** dane z badań z randomizacją z ograniczeniami (niedociągnięcia metodologiczne, wyniki niezgodne lub nieprecyzyjne, lub wątpliwość co do możliwości bezpośredniego odniesienia wyników badań do populacji lub interwencji, której dotyczy zalecenie) lub z badań obserwacyjnych wskazujące na duży efekt interwencji lub silną zależność efektu od dawki.

- U chorych z ZP niskiego ryzyka nie należy stosować leczenia trombolitycznego [III/B]. Takich chorych można wcześniej wypisać ze szpitala, jeśli mają zapewnioną odpowiednią opiekę ambulatoryjną i leczenie przeciwkrzepliwe.

Przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe i profilaktyka wtórna

- U chorych z ZP związaną z przejściowym czynnikiem ryzyka zaleca się leczenie antagonistą witaminy K przez 3 miesiące [I/A].
- U chorych z idiopatyczną ZP zaleca się leczenie antagonistą witaminy K co najmniej przez 3 miesiące [I/A]; u chorych obciążonych niskim ryzykiem krwawienia, ze stabilnymi wartościami INR, można rozważyć leczenie przewlekłe [IIb/B].
- U chorych, którzy przebyli 2 epizody idiopatycznej ZP, zaleca się przewlekłe leczenie przeciwkrzepliwe [I/A].
- U chorych z ZP i nowotworem złośliwym zaleca się leczenie za pomocą HDCz przez 3–6 miesięcy, a następnie za pomocą antagonisty witaminy K lub HDCz przewlekłe lub do czasu wyleczenia choroby nowotworowej [I/C]. Nowotwór złośliwy jest głównym czynnikiem ryzyka nawrotu ŻChZZ, a częstość nawrotu wynosi około 20% w ciągu roku od jej pierwszego epizodu.
- U chorych z ZP, niezależnie od czasu trwania leczenia, antagonistę witaminy K należy stosować w dawkach dostosowywanych, tak by INR wynosił 2,5 (przedział terapeutyczny 2,0–3,0) [I/A]. U chorych przewlekłe leczonych przeciwkrzepliwie zaleca się ocenę bilansu korzyści i ryzyka takiego leczenia w regularnych odstępach czasu [I/C].
- Potencjalnymi kandydatami do przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego są chorzy z pojedynczym epizodem samoistnej ŻChZZ, u których występuje antykoagulant toczniowy, potwierdzony niedobór białka C lub białka S, homozygotyczna postać czynnika V Leiden lub mutacja genu protrombiny G20210A. Nie wykazano korzyści klinicznych z przedłużonej antykoagulacji w przypadku heterozygotycznej postaci czynnika V Leiden lub mutacji genu protrombiny PTG20210A.
- Czas trwania leczenia przeciwkrzepliwego powinien zależeć nie tylko od ryzyka nawrotu ZP, ale też od ryzyka krwawienia. Najistotniejszymi klinicznie czynnikami ryzyka poważnego krwawienia związanego z leczeniem przeciwkrzepliwym są: starszy wiek (zwłaszcza >75 lat), przebyte krwawienie z przewodu pokarmowego, szczególnie gdy nie było związane z odwracalną przyczyną, przebyte udar mózgu o innej etiologii niż zatorowość sercowopochodna, przewlekła choroba nerek lub wątroby, jednoczesne leczenie przeciwplatekcyjne (należy go unikać, gdy to tylko możliwe), inna poważna ostra lub przewlekła choroba, słaba kontrola leczenia przeciwkrzepliwego i jego suboptymalne monitorowanie.
- Wszczepienie filtru do żyły głównej dolnej można rozważyć u chorego z bezwzględnie przeciwwskazaniami do leczenia przeciwkrzepliwego i wysokim ryzykiem nawrotu ŻChZZ [IIb/B].
- Nie zaleca się rutynowego wszczepiania filtrów do żyły głównej dolnej u chorych z ZP [III/B].

[Źródło: Torbicki 2008]

2.1.3 Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

Niedokrwienie kończyn dolnych to stan, w którym podaż tlenu do tkanek kończyn dolnych jest niewystarczająca wskutek przewlekłe upośledzonego przepływu krwi w tętnicach.

W zależności od nasilenia objawów wyróżnia się okresy zaawansowania choroby: bezobjawowy, chromanie >200 m (łagodne), chromanie <200 m (umiarkowane i ciężkie), ból spoczynkowy, martwica i owrzodzenia niedokrwienne.

Krytyczne niedokrwienie kończyny (KNK, CLI) rozpoznaje się u chorego z przewlekłym niedokrwieniem, gdy występuje ból spoczynkowy, martwica lub owrzodzenie (III/IV okres wg Fontaine'a).

[Źródło: Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Epidemiologia

Nie odnaleziono danych epidemiologicznych odnoszących się do KNK.

Etiologia i patogeneza

Patofizjologia KNK nie została dokładnie poznana. Obecna wiedza opiera się głównie na danych epidemiologicznych dotyczących czynników ryzyka, na bezpośrednich pomiarach u chorych oraz ekstrapolacji wyników doświadczeń na zwierzętach i badań *in vitro*. Zmiany w tętnicach są spowodowane miażdżycą. Upośledzenie makrokrażenia i spadek ciśnienia perfuzyjnego w kończynach są wynikiem stopniowego postępu miażdżycy, a bardziej gwałtowne zmniejszenie ukrwienia jest spowodowane zakrzepicą na zmianach miażdżycowych. Miejscowa zakrzepica może być następstwem aktywacji płytek krwi i krwinek białych pod wpływem kontaktu z owrzodziałymi lub pękniętymi blaszkami miażdżycowymi, czemu prawdopodobnie towarzyszy upośledzenie miejscowych mechanizmów przeciwdziałających krzepnięciu krwi.

[Źródło: Krzanowski 2002]

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe: początkowo bez dolegliwości, z czasem łatwa męczliwość kończyn, zwiększona wrażliwość na zimno, parestezje. Chorzy najczęściej zgłaszają się do lekarza z powodu chromania przestankowego, czyli bólu występującego z dość stałą regularnością po wykonaniu określonej pracy mięśniowej (przejściu określonego dystansu). Ból (niekiedy opisywany przez chorych jako zdrętwienie, zeszywnienie mięśni) w mięśniach poniżej miejsca zwężenia/niedrożności tętnicy, nie promieniuje, zmusza chorego do zatrzymania się i ustępuje samoistnie po kilkudziesięciu sekundach lub kilku minutach odpoczynku. Najczęściej ból lokalizuje się w mięśniach łydki. Chromanie stopy (ból głęboko w środkowej części stopy [mięśnie krótkie stopy]) występuje rzadko, częściej w zakrzepowo-zarostowym zapaleniu tętnic (chorobie Buergera) i w cukrzycy. U chorych z niedrożnością aorty lub tętnic biodrowych może wystąpić zespół Leriche'a – chromanie przestankowe, brak tętna w pachwinach, zaburzenia wzdrodu.

Objawy przedmiotowe: skóra stóp blada lub sina (zwłaszcza w pozycji stojącej), chłodna, w zaawansowanych stadiach ze zmianami troficznymi (przebarwienia, utrata owłosienia, owrzodzenia i martwica); zaniki mięśniowe, słabe, nieobecne lub asymetryczne tętno na tętnicach poniżej zwężenia/zamknięcia, niekiedy szmer naczyniowy nad dużymi tętnicami kończyn. Chory z silnym bólem stara się układać niedokrwnioną kończynę jak najniżej (zwykle zwieszając ją z łóżka). Na kończynach dolnych tętno ocenia się na tętnicach: grzbietowej stopy (na grzbiecie stopy pomiędzy I i II kością śródstopia; u 8% zdrowych ludzi niewyczuwalne), piszczelowej tylnej (za kostką przyśrodkową), podkolanowej (w dole podkolanowym), udowej (w pachwinie, tuż poniżej więzadła pachwinowego).

[Źródło: Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Diagnostyka

Stosuje się następujące badania pomocnicze:

1. Wskaźnik kostkowo-ramienny (syn. wskaźnik kostka–ramię, ABI): iloraz ciśnienia skurczowego zmierzonego za pomocą detektora dopplerowskiego fali ciągłej na stopie i ciśnienia skurczowego zmierzonego na ramieniu (jeśli jest różne na obu ramionach, uwzględnij wyższe); prawidłowo 0,9–1,15; <0,9 świadczy o obecności zwężeń (w krytycznym niedokrwieniu zwykle wynosi <0,5), >1,3 przemawia za nieprawidłową sztywnością naczyń (np. u chorych na cukrzycę). W razie niemożności uciśnięcia tętnic goleni z powodu ich sztywności → wskaźnik paluch–ramię (TBI): zasada pomiaru identyczna jak ABI, pomiaru ciśnienia skurczowego dokonuje się na paluchu; ciśnienie zmierzone na paluchu jest prawidłowo niższe o ~10 mm Hg od ciśnienia na poziomie kostek; prawidłowo TBI >0,7 – wartości mniejsze wskazują na możliwość niedokrwienia kończyny dolnej.

2. Test marszowy na bieżni ruchomej: w razie wątpliwości diagnostycznych, szczególnie przy granicznych wartościach wskaźnika ABI oraz w celu obiektywizacji dystansu chromania, przed wysiłkiem i na szczycie wysiłku mierzy się ABI; jeśli przyczyną bólu zmuszającego do przerwania próby jest niedokrwienie, to ciśnienie na poziomie kostek po wysiłku powinno być znacznie niższe niż przed wysiłkiem (często <50 mm Hg).

3. Badania obrazowe: USG tętnic – podstawowa metoda wstępnej diagnostyki u chorych kwalifikowanych do leczenia inwazyjnego oraz w monitorowaniu wyników leczenia operacyjnego (drożności protez i pomostów) i interwencji wewnątrznaczyniowych; badanie to należy wykonywać zawsze po szczegółowym badaniu przedmiotowym oraz po zmierzeniu ABI. Angio-TK i angio-MR pozwalają ocenić cały układ naczyniowy i rodzaj zmian w ścianie naczynia oraz zakwalifikować chorego do właściwego postępowania inwazyjnego; nie stosuj do badań przesiewowych. Arteriografię wykonuje się w razie wątpliwości diagnostycznych lub w ramach procedury leczniczej.

[Źródło: Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html>]

Leczenie i cele leczenia

Pełne postępowanie wymaga wielodyscyplinarnej kontroli czynników ryzyka rozwoju miażdżycy, zapewnienia rewaskularyzacji w największym możliwym zakresie, zoptymalizowania leczenia ran, stosowania wygodnego obuwia, leczenia zakażeń i rozpoczęcia rehabilitacji.

Fundamentalnym celem leczenia jest przywrócenie przepływu krwi w tętnicach i uratowanie kończyny. Należy bez zbędnej zwłoki przeprowadzić rewaskularyzację u wszystkich pacjentów z objawami CLI, jeśli jest to technicznie możliwe. Należy rozpocząć farmakoterapię z użyciem przynajmniej leków przeciwplatekcyjnych i statyn.

Przezskórna angioplastyka jest uznaną metodą pierwszego wyboru w rewaskularyzacji obejmującej tętnicę piszczelową, a pomostowanie jest procedurą rezerwową, wykonywaną w razie potrzeby. U pacjentów z nasiloną zgorzelą lub posocznicą leczenie operacyjne metodą otwartą prawdopodobnie zapewnia szybszy przepływ krwi do kończyny.

W wyselekcjonowanej grupie chorych, u których nie można było wykonać zabiegu rewaskularyzacyjnego lub zabieg taki skończył się niepowodzeniem, leczenie farmakologiczne niejednokrotnie pozwala na uniknięcie lub odroczenie dużej amputacji i dlatego należy je rozważyć. Dotychczas nie przeprowadzono badań oceniających skuteczność leczenia farmakologicznego jako metody pierwszego wyboru w leczeniu KNK. Przyjmuje się raczej, że stanowi ono uzupełnienie zabiegów rewaskularyzacyjnych - przezskórnych lub operacji naczyniowych, za czym przemawiają pewne dane świadczące o poprawie zarówno wczesnych, jak i średnioterminowych wyników zabiegu, przy minimalnym zagrożeniu dla chorego.

U pacjentów z CLI niekwalifikującym się do rewaskularyzacji jedynymi lekami wykazującymi korzystne działanie w badaniach z randomizacją są prostanoidy.

[Źródło: Kardiologia Polska 2011, Medycyna Praktyczna 2002, <http://www.mp.pl/artykuly/13477>]

2.2 Interwencja oceniana

Dalteparinum natricum (dalteparyna sodowa) – lek: Fragmin

- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, EAN: 5909990776412
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, EAN: 5909990776511
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml, 10 amp.a 1 ml, EAN: 5909990776610
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml, 10 amp.a 4 ml, EAN: 5909990776719
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, EAN: 5909990949410
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml, 5 amp.-strz.a 0,5 ml, EAN: 5909990949519
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml, 5 amp.-strz.a 0,6 ml, EAN: 5909990949618
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml, 5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml, EAN: 5909990949717
- Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml, 5 amp.-strz.a 0,4 ml, EAN: 5909990958818

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe, heparyna i pochodne

KodATC: B01AB04

Mechanizm działania: Dalteparyna jest lekiem przeciwzakrzepowym, będącym heparyną drobnocząsteczkową o masie cząsteczkowej 6 000, uzyskiwaną ze śluzówki jelita świńskiego. Przeciwzakrzepowy wpływ dalteparyny sodowej zależy od jej zdolności nasilenia hamującego działania antytrombiny (AT) na aktywność czynnika Xa i trombinę. Dalteparyna sodowa silniej hamuje aktywność czynnika Xa niż wydłuża czas krzepnięcia osocza (APTT). Dalteparyna sodowa słabiej wpływa na czynność płytek krwi i ich adhezję niż heparyna, zatem wywiera mniejszy wpływ na pierwotną hemostazę. Uważa się, że niektóre przeciwzakrzepowe właściwości dalteparyny sodowej wynikają z jej wpływu na ścianę naczyń lub układ fibrynolizy.

[Źródło: ChPL Fragmin]

Enoxaparinum natricum (enoksaparyna sodowa) – leki: Clexane, Clexane forte

- Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,2 ml, EAN: 5909990048328

- Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, EAN: 5909990048427
- Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, EAN: 5909990774821
- Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, EAN: 5909990774920
- Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, EAN: 5909990775026
- Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, EAN: 5909990891429
- Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, EAN: 5909990891528

Grupa farmakoterapeutyczna: heparyna i pochodne

Kod ATC: B01AB05

Enoksaparyna jest heparyną o małej masie cząsteczkowej (drobnocząsteczkową) wynoszącej przeciętnie około 4500 daltonów. Oczyszczona *in vitro* enoksaparyna wykazuje dużą aktywność przeciw czynnikowi Xa krzepnięcia krwi (anty-Xa) (około 100 j.m./mg) i małą aktywność przeciw czynnikowi IIa (anty-IIa) (około 28 j.m./mg). Te aktywności przeciwzakrzepowe są pośredniczone przez antytrombinę III (ATIII), powodując u ludzi działanie przeciwzakrzepowe.

Poza aktywnością anty-Xa i anty-IIa, dodatkowe właściwości przeciwzakrzepowe i przeciwzapalne enoksaparyny zostały zidentyfikowane w badaniach z udziałem zdrowych ochotników, pacjentów, a także w modelach nieklinicznych.

Obejmują one zależne od ATIII zahamowanie innych czynników krzepnięcia takich jak czynnik VIIa, indukcję uwalniania endogennego inhibitora zależnej od czynnika tkankowego drogi krzepnięcia (TFPI, ang. Tissue Factor Pathway Inhibitor), jak również zmniejszenie uwalniania czynnika von Willebrand'a (AWF, ang. *von Willebrand factor*) z śródbłonna naczyniowego do krwioobiegu. Wiadomo, że czynniki te przyczyniają się do ogólnego działania przeciwzakrzepowego enoksaparyny.

[Źródło: ChPL Clexane]

Nadroparinum calcicum (nadroparyna wapniowa) – leki: Fraxiparine, Fraxodi

- Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml, 10 amp.-strz.a 0,3 ml, EAN: 5909990075621
- Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, EAN: 5909990075720
- Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, EAN: 5909990075829
- Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml, 10 amp.-strz.a 0,4 ml, EAN: 5909990716821
- Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, EAN: 5909990716920
- Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml, 10 amp.-strz.a 0,6 ml, EAN: 5909990836932
- Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml, 10 amp.-strz.a 0,8 ml, EAN: 5909990837038
- Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml, 10 amp.-strz.a 1 ml, EAN: 5909990837137

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwzakrzepowe; heparyna i pochodne

Kod ATC: B01AB06

Nadroparyna wapniowa, która jest heparyną drobnocząsteczkową otrzymaną przez depolimeryzację standardowej heparyny. Składa się ona z glikozaminoglikanów o średniej masie cząsteczkowej 4 300 daltonów (75-95% około 2000-8000 daltonów). Charakteryzuje się dużą aktywnością anty-Xa (w zakresie 95-130 j.m. AXa/mg) i małą aktywnością anty-IIa (< 40 j.m. Alla/mg). Stosunek pomiędzy tymi dwiema aktywnościami waha się pomiędzy 2,5 i 4,0.

Nadroparyna wapniowa działa przeciwzakrzepowo poprzez oddziaływanie na proteazy serynowe układu krzepnięcia, przede wszystkim opóźniając wytwarzanie trombiny i neutralizując już wytworzoną trombinę.

Nadroparyna wapniowa w porównaniu do standardowej heparyny posiada większą aktywność fibrynolityczną, wywołuje mniej interakcji z płytkami krwi, i podawany w zwykłych dawkach nie zmienia znacząco wyników badań krzepnięcia. Ponadto, dzięki mniejszemu wiązaniu się z komórkami śródbłonna ma dłuższy okres półtrwania i dłuższą osoczową aktywność anty-Xa.

[Źródło: ChPL Fraxiparine]

Tabela 3. Wskazania zarejestrowane ocenianych leków

Lek (substancja czynna)	Wskazania zarejestrowane na podstawie ChPL
Fragmin (dalteparyna sodowa)	<ul style="list-style-type: none"> - Leczenie ostrej zakrzepicy żył głębokich. - Niestabilna choroba wieńcowa (np. dławica piersiowa spoczynkowa, zawał mięśnia sercowego bez załamka Q). - Przewlekłe leczenie objawowej żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (proksymalna zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) w celu zmniejszenia nawrotów choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z chorobami nowotworowymi. - Zapobieganie krzepnięciu krwi w krążeniu pozaustrojowym, np. podczas hemodializy i hemofiltracji w przebiegu ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek. - Profilaktyka przeciwzakrzepowa związana z zabiegami chirurgicznymi. - Profilaktyka przeciwzakrzepowa u chorych unieruchomionych z przyczyn medycznych: z zastoinową niewydolnością serca w III lub IV klasie NYHA lub ostrą niewydolnością oddechową, z ostrym zakażeniem, z ostrą chorobą reumatyczną lub ostrą chorobą zapalną jelit, i co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zakrzepicy żył głębokich np. wiek powyżej 75 lat, otyłość, choroba nowotworowa, zakrzepica żył głębokich w wywiadzie.
Clexane (enoksaparyna sodowa)	<ul style="list-style-type: none"> - Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo - zatorowej, szczególnie u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym ortopedycznym, zabiegom w chirurgii ogólnej i onkologicznej. - Zapobieganie żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń, włącznie z ostrą niewydolnością serca, ostrą niewydolnością oddechową, ciężkimi infekcjami, a także zaostrzeniem chorób reumatycznych powodujących unieruchomienie pacjenta (dotyczy dawki 40 mg/0,4 ml). - Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną. - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). - Leczenie świeżego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w tym pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo albo, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej (dotyczy dawki 60 mg/0,6 ml, 80 mg/0,8 ml, 100 mg/1 ml). - Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
Clexane forte (enoksaparyna sodowa)	<ul style="list-style-type: none"> - Leczenie zakrzepicy żył głębokich powikłanej bądź niepowikłanej zatorowością płucną. - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej oraz zawału serca bez załamka Q, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA). - Zapobieganie tworzeniu się skrzepów w krążeniu pozaustrojowym podczas hemodializy.
Fraxiparine (nadroparyna wapniowa)	<ul style="list-style-type: none"> - Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii i w chirurgii ortopedycznej - Profilaktyka zakrzepicy żyłnej u pacjentów unieruchomionych z przyczyn innych niż zabieg chirurgiczny w przypadku średniego lub wysokiego ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych (np. ciężkie zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, niewydolność serca, ciężkie zakażenia). - Zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy. - Leczenie zakrzepicy żył głębokich z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez zatorowości. - Leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym.
Fraxodi (nadroparyna wapniowa)	<ul style="list-style-type: none"> - Leczenie zakrzepicy żył głębokich.

Zgodnie z informacją przedstawioną w wytycznych WHO odnoszących się do grupy heparyn, DDD niefrakcjonowanej heparyny i antytrombiny są oparte na profilaktyce zakrzepicy i zatorów płuc, i podano je w jednostkach międzynarodowych (IU). DDD dla różnych heparyn o niskiej masie cząsteczkowej są przypisane odpowiednio do ich zalecanej dawki w profilaktyce głębokiej zakrzepicy żyłnej u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem. Od czasu, gdy czynnik anty-Xa jest głównym wyznacznikiem aktywności przeciwzakrzepowej heparyny drobnocząsteczkowej, DDD podane są w jednostkach międzynarodowych w oparciu o czynnik anty-Xa.

[Źródło: WHO 2013]

2.3 Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, począwszy od 1 stycznia 2015 r. **leki zawierające oceniane substancje są dostępne dla pacjentów za ryczałtową odpłatnością.**

Tabela 4 refundacja ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CDB	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Dalteparinum natricum	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 2500 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776412	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych	44,38	46,6	55,84	52,64	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;	ryczałt	6,4
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 5000 j.m. (anty-Xa)/0,2 ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990776511		92,01	96,61	109,85	105,29		zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka;	ryczałt	7,76
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/ml	10 amp.a 1 ml	5909990776610		175,13	183,89	201,13	201,13		niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka;	ryczałt	4,27
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/4 ml	10 amp.a 4 ml	5909990776719		175,13	183,89	201,13	201,13		zmiany zakrzepowozatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie;	ryczałt	4,27
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 7500 j.m. (anty-Xa)/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990949410		137,89	144,78	160,4	157,93		choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe;	ryczałt	5,67
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 12500 j.m. (anty-Xa)/0,5 ml	5 amp.-strz.a 0,5 ml	5909990949519		113,38	119,05	133,48	131,61		terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową;	ryczałt	5,07
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 15000 j.m. (anty-Xa)/0,6 ml	5 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990949618		137,89	144,78	160,4	157,93		ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające	ryczałt	5,67

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CDB	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odplatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 18000 j.m. (anty-Xa)/0,72 ml	5 amp.-strz z igłą po 0,72 ml	5909990949717		156,11	163,92	180,69	180,69		przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA;	ryczałt	3,84
	Fragmin, roztwór do wstrzykiwań, 10000 j.m. (anty-Xa)/0,4 ml	5 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990958818		82,95	87,1	100,34	100,34			ryczałt	3,2
Enoxaparinum natricum	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,2 ml	5909990048328		47,97	50,37	59,61	52,64	<p>Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne;</p> <p>Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej);</p> <p>Profilaktyka i leczenie</p>	ryczałt	10,17	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990048427		96,41	101,23	114,47	105,29		ryczałt	12,38	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990774821		135,53	142,31	157,93	157,93		ryczałt	3,2	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990774920		265,39	278,66	297,09	263,22		ryczałt	39,2	
	Clexane, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990775026		175,12	183,88	201,12	201,12		ryczałt	4,27	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990891429		292,08	306,68	326,3	315,86		ryczałt	16,84	
	Clexane forte, roztwór do wstrzykiwań, 150 mg/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990891528		345,84	363,13	384,52	384,52		ryczałt	8	
	Nadroparinum calcicum	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 2850 j.m. Axa/0,3 ml	10 amp.-strz.a 0,3 ml	5909990075621		47,97	50,37	59,61		52,64	ryczałt	10,17

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CDB	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 5700 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990075720		103,47	108,64	121,88	105,29		żylniej choroby zakrzepowo - zatorowej u kobiet w ciąży; Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych - w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	ryczałt	19,79
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 9500 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990075829		160,54	168,57	184,98	175,48			ryczałt	13,06
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 3800 j.m. Axa/0,4 ml	10 amp.-strz.a 0,4 ml	5909990716821		64,39	67,61	78,43	70,19			ryczałt	11,44
	Fraxiparine, roztwór do wstrzykiwań, 7600 j.m. Axa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990716920		128	134,4	149,23	140,38			ryczałt	12,05
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 11400 j.m. Axa/0,6 ml	10 amp.-strz.a 0,6 ml	5909990836932		183,88	193,07	210,31	210,31			ryczałt	4,27
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 15200 j.m. AXa/0,8 ml	10 amp.-strz.a 0,8 ml	5909990837038		263	276,15	294,98	280,76			ryczałt	19,91
	Fraxodi, roztwór do wstrzykiwań, 19000 j.m. Axa/ml	10 amp.-strz.a 1 ml	5909990837137		307,17	322,53	342,94	342,94			ryczałt	7,11

2.4 Komparatory

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężano kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wnioskowanych wskazaniach.

W opiniach ekspertów, przedstawionych na potrzeby raportu AOTM-DS-434-8/2013, nie wskazano technologii alternatywnych dla terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

W przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej i związanym z tym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii (KK) neguje w swojej opinii potrzebę stosowania leków przeciwzakrzepowych poza wskazaniami przewidzianymi w ChPL, powołując się na aktualne (z 2014 r.) wytyczne kliniczne pt. „Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu”. Jednocześnie KK nie wskazuje obecnej praktyki klinicznej w ww. wskazaniu.

Piśmiennictwo dotyczące krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych wskazuje, że terapią z wyboru jest jak najszybsze leczenie wewnątrznaczyniowe lub operacyjne. Zalecenia dotyczące farmakoterapii odnoszą się jedynie do grupy chorych, u których nie można było wykonać zabiegu rewaskularyzacyjnego lub zabieg taki skończył się niepowodzeniem i wskazują na zastosowanie prostanoidów. Wobec powyższego nie można wskazać technologii alternatywnych dla zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych ww wskazaniu: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

W odniesieniu do profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży, odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują jedynie zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, wobec czego niemożliwe było wskazanie komparatora.

2.5 Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
DALTEPARINUM NATRICUM, ENOXAPARINUM NATRICUM, NADROPARINUM CALCICUM		
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 411/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.
Zasadność finansowania produktów leczniczych zawierających	Opinia RP nr 397/2013	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną: enoxaparinum natricum w

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
substancję czynną: enoxaparinum natrium w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	z dnia 30 grudnia 2013 r.	zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione opinie organizacji i towarzystw naukowych, praktyka kliniczna jak też opinie zaproszonych ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniach: zespół antyfosfolipidowy lub jego powikłania - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; zespół antyfosfolipidowy - diagnostyka; niedobór białka C lub niedobór białka S - diagnostyka; zmiany zakrzepowo-zatorowe inne niż określone w ChPL u dzieci do 18 roku życia - profilaktyka i leczenie; choroby nowotworowe w przypadkach innych niż określone w ChPL - profilaktyka i leczenie przeciwzakrzepowe; terapia pomostowa zamiast antagonisty witaminy K (VKA) lub innych leków przeciwkrzepliwych u kobiet ciężarnych po wszczepieniu zastawki i z wadą zastawkową; ostre zespoły wieńcowe w przypadkach innych niż wymienione w ChPL; schorzenia wymagające przewlekłego stosowania antagonistów witaminy K (VKA) (z okresową oceną możliwości powrotu do stosowania VKA) u osób, u których leczenie VKA jest nie zadowalające z uwagi na: a) powikłania (lub przewidywane wysokie ryzyko powikłań, w tym krwotocznych) podczas stosowania VKA, b) częste nieterapeutyczne lub nadmiernie podwyższone wartości INR, c) obiektywne trudności z odpowiednio częstą kontrolą INR, d) nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas stosowania VKA.
Zasadność dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu odawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia RP nr 380/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego. <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno odnalezione rekomendacje organizacji i towarzystw naukowych, jak też opinie ekspertów wskazują na zasadność dalszego finansowania dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne. Terapia pomostowa w okresie okołoperacyjnym jest rekomendowana i powszechnie praktykowana.
PRADAXA (DABIGATRAN)		
Lek Pradaxa (eteksylan dabigatranu) we wskazaniach: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu wynosi 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂	Stanowisko RP nr 185/2014 z dnia 16 czerwca 2014 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, pod warunkiem obniżenia kosztów terapii i zawężenia populacji objętej refundacją, np. do pacjentów powyżej 75 roku życia, którzy przebyli udar mózgu. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody naukowe wysokiej jakości potwierdzają skuteczność dabigatranu we wnioskowanym wskazaniu, dowodząc jego porównywalności z warfaryną. Jednocześnie jednak, w wartościach bezwzględnych przewaga dabigatranu nad warfaryną nie przekracza zwykle 1 punktu procentowego. Refundacja leku we wnioskowanym wskazaniu wiązałaby się z bardzo dużym obciążeniem dla budżetu. Skutkowałoby to ograniczeniem możliwości finansowania innych istotnych technologii.
Lek Pradaxa (<i>dabigatran etexilate</i>) we wskazaniu: prewencja udarów i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków z jednym lub więcej następujących czynników ryzyka: 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, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RP nr 8/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Pradaxa w wnioskowanym wskazaniu, jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Powyższa decyzja wynika z możliwych ciężkich działań niepożądanych leku. Rada wyraża zaniepokojenie informacjami o zwiększeniu liczby ciężkich krwawień i zgonów w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii w krótkim okresie po dopuszczeniu leku do obrotu w tym wskazaniu

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<p>Utworzeniu wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate</p>	<p>Opinia RK nr 9/2011 z dnia 7 listopada 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne utworzenie wspólnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Dalteparinum natricum, Enoxaparinum natricum, Nadroparinum calcicum, Rivaroxabanum, Dabigatran etexilate.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej za utworzeniem wspólnej grupy limitowej dla wszystkich wymienionych substancji czynnych przemawiają: podobny mechanizm hamowania krzepnięcia, podobne wskazania w profilaktyce zakrzepów żylnych, porównywalna efektywność w profilaktyce zakrzepicy żyłnej po wymianie biodra lub kolana, podobne przeciwwskazania, tolerancja i powikłania oraz brak potrzeby monitorowania. Można wskazać również przesłanki utworzenia odrębnej grupy limitowej dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne rivaroxabanum i dabigatran etexilate: innowacyjność tych leków, 3-4 razy większy staw koszt niż heparyn drobnocząsteczkowych, inną drogę podania (doustnie a nie w iniekcjach) oraz możliwość stosowania, gdy drobnocząsteczkowe heparyny są przeciwwskazane, np. w małopłytkowości poheparynowej.</p>
<p>Prewencja pierwotna żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego.</p>	<p>Stanowisko nr 73/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych, przez okres jednego roku, eteksylanu dabigatranu (Pradaxa) w prewencji pierwotnej żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce całkowitej stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach WLR, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo dabigatranu nie różni się od efektywności heparyn. Zaletą tego leku jest podawanie go doustnie, co jest wygodniejsze i może poprawić stosowanie się pacjentów do zaleceń. Brak wiarygodnej analizy efektywności kosztów wskazuje na potrzebę ponownej oceny tej technologii, a stosowanie leku przez 1 rok powinno dostarczyć danych dotyczących rzeczywistej praktyki w Polsce.</p>
XARELTO (RYWAROKSABAN)		
<p>Xarelto (rywaroksaban) 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”</p>	<p>Stanowisko RP nr 10/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowanie leku Xarelto (rywaroksaban) 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</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban ma podobną skuteczność jak warfaryna, równocześnie jest lekiem dużo droższym niż obecnie dostępne terapie, mało przebadany</p>
<p>Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZZG u dorosłych”</p>	<p>Stanowisko RP nr 6/2012 z dnia 27 lutego 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada uważa za niezasadne zakwalifikowania leku Xarelto (rywaroksaban), we wskazaniu: „leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZZG) oraz profilaktyka nawrotowej ZZG i zatorowości płucnej (ZP) po ostrej ZZG u dorosłych”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. lek nie jest bardziej skuteczny niż dotychczas stosowane w wyżej wymienionych stanach, 2. jest mało przebadany, 3. jest bardzo drogi.
<p>Rywaroksaban (Xarelto) w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego</p>	<p>Stanowisko RK nr 6/3/19/2009 z dnia 19 października 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych rywaroksabanu (Xarelto) w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, w ramach wykazu leków refundowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rywaroksaban charakteryzuje się wyższą skutecznością od enoksaparyny i zadowalającym profilem bezpieczeństwa. W przeciwieństwie do heparyn drobnocząsteczkowych, stosowanych w iniekcjach podskórnych, rywaroksaban podawany jest doustnie, co ułatwia jego stosowanie w praktyce klinicznej i może zwiększać stosowanie się do zaleceń.</p>
ELIQUIS (APIKSABAN)		
<p>Eliquis (apiksaban) we wskazaniu: zapobieganie udarom mózgu i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z</p>	<p>Stanowisko RP nr 154-</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Eliquis (apiksaban) we wnioskowanym wskazaniu, w ramach nowej grupy limitowej, pod warunkiem znacznego obniżenia kosztów leczenia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe wskazują, że u chorych z</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na 3 lub więcej punktów w skali CHADS ₂ .	157/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.	niezastawkowym migotaniem przedsionków, u których ryzyko udaru mózgu ocenia się na ≥ 3 punkty w skali CHADS ₂ , apksaban jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W porównaniu z warfaryną i kwasem acetylosalicylowym apiksaban istotnie statystycznie wpływał na redukcję ryzyka udaru mózgu lub zatorowości systemowej, przy mniejszym ryzyku krwawień i zdarzeń niepożądanych (vs warfaryna) czy też ciężkich zdarzeń niepożądanych (vs aspiryna). Apiksaban jest technologią efektywną kosztowo, rekomendowaną przez wytyczne kliniczne do stosowania w profilaktyce udaru u pacjentów z niezastawkowym migotaniem przedsionków.
ARIXTRA (FONDAPARYNUKS)		
Leczenie żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna.	Stanowisko RK nr 41/2011 z dnia 23 maja 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych technologii lekowej Arixtra (fondaparynuks) w żylnych powikłaniach zakrzepowo-zatorowych u dorosłych pacjentów po całkowitej alloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego – prewencja pierwotna, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Przewaga efektywności klinicznej fondaparynuksu nad komparatorami w terapii długoterminowej, zalecanej w wytycznych klinicznych, nie została przekonująco wykazana, wskutek czego jego finansowanie ze środków publicznych mogłoby wiązać się z nieuzasadnionym zwiększeniem wydatków. W krótkoterminowej terapii, w bezpośrednich badaniach klinicznych, fondaparynuks zwiększał ryzyko działań niepożądanych związanych z krwawieniem. Należy także zwrócić uwagę, że obecnie we wnioskowanych wskazaniach refundowane są dwa innowacyjne i skuteczne leki – dabigatran i rywaroksaban.
Przedłużona profilaktyka żylna choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych	Stanowisko RK nr 72/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych fondaparynuksu (Arixtra) w przedłużonej profilaktyce ŻChZZ u pacjentów po dużych zabiegach chirurgicznych, w ramach WLR. <u>Uzasadnienie:</u> Fondaparynuks i HDCz mają porównywalną skuteczność kliniczną. Ryzyko krwawień u pacjentów otrzymujących fondaparynuks jest porównywalne lub większe niż w przypadku HDCz, co może być związane z przedłużonym działaniem tego leku. Koszty leczenia byłyby przy tym większe, wobec czego brak jest podstaw do finansowania tego leku ze środków publicznych.
ZIBOR (BEMIPARYNA)		
Leczenie zakrzepicy żył głębokich, z towarzyszącą zatorowością płucną lub bez, w trakcie ostrej fazy.	Stanowisko RK nr 53/15/2009 z dnia 3 sierpnia 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Zibor) w leczeniu ZŻG, z towarzyszącą ZP lub bez, w trakcie ostrej fazy, w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Bemiparyna jest lekiem z grupy HDCz o udowodnionej skuteczności w terapii ŻChZZ. Bemiparyna była porównywana z HNF, natomiast brak jest bezpośrednich porównań z innymi HDCz. Rada rekomendowała finansowanie ze środków publicznych bemiparyny we wskazaniu „profilaktyka ŻChZZ u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym”. Takie stanowisko Rady jest uzasadnione również w obecnie rozpatrywanym wskazaniu.
Profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym.	Stanowisko RK nr 74/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje finansowanie ze środków publicznych bemiparyny (Zibor) w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym w ramach WLR, pod warunkiem kosztowo efektywnego sposobu finansowania, z limitem na poziomie niższym niż limit dla najtańszej HDCz. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne wyniki badań wskazują, że efektywność kliniczna i bezpieczeństwo bemiparyny nie różnią się od innych HDCz. Potencjalne korzyści wynikające z małego rozmiaru cząsteczki i szybkiego działania bemiparyny wymagają weryfikacji w wiarygodnych badaniach. Wobec tego lek ten powinien być dostępny na zasadach podobnych do innych leków tej grupy.

WLR – wykaz leków refundowanych; **ŻChZZ** – żylna choroba zakrzepowo-zatorowa; **ZŻG** – zakrzepica żył głębokich; **ZP** – zatorowość płucna; **VKA** – antagoniści witaminy K; **HDCz** – heparyny drobnocząsteczkowe; **RK** – Rada Konsultacyjna.
[źródło: opracowanie własne AOTM, <http://www.aotm.gov.pl/>]

3 Opinie ekspertów

Z uwagi na krótki termin realizacji zlecenia nie było możliwe wystąpienie do ekspertów klinicznych z prośbą o przygotowanie stanowiska w sprawie wnioskowanych technologii.

Jednakże MZ przekazało do Agencji opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie ortopedii i traumatologii, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6 Opinia KK w dziedzinie ortopedii i traumatologii

Ekspert	Opinia
<p>Prof. Dr hab. med. Paweł Małyk Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii</p>	<p>Uważam, że podane w załączonej do pisma tabeli dawki leków p-zakrzepowych nie wymagają zastosowania w przedstawionych sytuacjach leczniczych. Według aktualnej nowelizacji z 18 lutego 2014 „Zasad profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu”, nie przewidziano innego niż w ChPL stosowania heparyn drobnocząsteczkowych.</p> <p>W związku z powyższym nie widzę wskazań do zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją przedmiotowych leków w zakresie wskazanych dla nich stanów klinicznych w ortopedii i traumatologii narządu ruchu, jak to przedstawiono w piśmie przewodnim.</p>

Ponadto, w poniższej tabeli przedstawiono opinie ekspertów dotyczące praktyki klinicznej w Polsce we wskazaniu: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, które pozyskano w trakcie prac nad raportem AOTM-DS-434-8/2013.

Tabela 7 Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu – z raportu AOTM-DS-434-8/2013

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce	
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej (%)	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię
<p>Prof. dr hab. med. Grzegorz Oszkinis Konsultant Wojewódzki ds. chirurgii naczyniowej</p>	<p>Obecnie w Polsce stosowana jest powszechnie (we wskazaniu określonym na początku formularza) właśnie terapia pomostowa przy użyciu HDCz.</p>	
<p>Prof. dr hab. n. med. Marian Wielosz Konsultant Wojewódzki ds. farmakologii klinicznej</p>	<p>a. Dalteparinum natricum - 10 % (oszacowanie własne), b. Enoxaparinum natricum - 40 % (oszacowanie własne), c. Nadroparinum calcicum - 50 % (oszacowanie własne).</p> <p>Wnioskowana technologia w podanym wskazaniu może częściowo zastąpić stosowanie heparyny niefrakcjonowanej, ze względu na dłuższy czas działania heparyn drobnocząsteczkowych, łatwiejszą technicznie drogę podawania substancji, rzadziej występującą trombocytopenię indukowaną heparyną oraz brak konieczności monitorowania parametrów układu krzepnięcia krwi w trakcie terapii przeciwkrzepliwej.</p> <p>Dla pacjentów o wysokim ryzyku krwawienia, z wysokim ryzykiem zakrzepowo-zatorowym, u których dotychczas zalecano brak aktywnego leczenia, wnioskowana technologia wiąże się z niniejszym ryzykiem zgonu niż odstąpienie od leczenia przeciwzakrzepowego.</p>	
<p>Prof. dr hab. n. med. Henryk Wysocki Konsultant Wojewódzki ds. kardiologii</p>	<p>-</p>	

4 Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1 Rekomendacje kliniczne

Przeprowadzono przegląd rekomendacji klinicznych zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych w ocenianych wskazaniach.

Przeszukano m.in. następujące bazy danych:

- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)
- European Society of Cardiology
- American Heart Association (AHA)
- European Society of Cardiology (ESC)

Data ostatniego wyszukiwania: 7.01.2015r.

Tabela 8 Rekomendacje kliniczne

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja															
1	Praca zbiorowa polskich organizacji i towarzystw naukowych (Wytyczne ZChZZ2012)	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012	<p>Profilaktyka ŻChZZ u chorych poddawanych dużym operacjom ortopedycznym – planowana alopastyka stawu biodrowego lub kolanowego zaleca się przez co najmniej 10-14 dni HDCz (odpowiednia dawka profilaktyczna, 12h przed operacją qłbo 12-14 po operacji)</p> <p>Inne operacje ortopedyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - długotrwała lub skomplikowana operacja artroskopowa bądź w obecności dodatkowych czynników ryzyka i szczególnie u chorych, którzy przebyli ŻChZZ zaleca się HDCz w odpowiedniej dawce terapeutycznej przez co najmniej 10-14 dni - operacje kręgosłupa- profilaktyka mechaniczna, (najlepiej PUP) niż brak profilaktyki, stosowanie HDCz lub HNF <p>Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej: zaleca się stosowanie HDCz w dawkach profilaktycznych przez co najmniej 10-14 dni a nawet wydłużenie do 30 dni (gdy są dodatkowe czynniki ryzyka), stanowisko ekspertów nie jest zgodne; stosowanie HDCz do czasu zdjęcia unieruchomienia</p> <p>W profilaktyce i leczenia ŻChZZ u kobiet w ciąży zalecane jest stosowanie HDCz zamiast HNF.</p> <p>Tabela 9-4. Przykładowe dawkowanie heparyn w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ w okresie ciąży</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dawka profilaktyczna</th> <th>Dawka dostosowywana</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>dalteparyna</td> <td>5000 j.m. s.c. co 24 h</td> <td>200 j.m./kg s.c. co 24 h^b lub 100 j.m./kg s.c. co 12 h^b</td> </tr> <tr> <td>enoksaparyna</td> <td>40 mg s.c. co 24 h^a</td> <td>1 mg/kg s.c. co 12 h^b</td> </tr> <tr> <td>nadroparyna</td> <td>2850 j.m. s.c. co 24 h^a</td> <td>86 j.m./kg (0,1 ml/10 kg) co 12 h^b</td> </tr> <tr> <td>HNF</td> <td>5000 j.m. s.c. co 12 h</td> <td>utrzymująca APTT w przedziale terapeutycznym^a, s.c. co 12 h</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a Modyfikacja dawki może być konieczna w przypadku skrajnych wartości masy ciała. ^b Wskazane dostosowanie dawki wg aktywności anty-Xa; 4 h po podaniu HDCz powinna wynosić (j.m./ml): w dawce profilaktycznej: 0,1–0,3, w dawce leczniczej przy podawaniu co 12 h: 0,6–1,0 przy podawaniu co 24 h: 1,0–1,3.</p> <p>Postępowanie u chorych u których czasowo przewano podawanie antagonisty wit K z powodu zabiegu inwazyjnego –</p> <p>Małe ryzyko - u chorych z mechaniczną zastawką serca, migotaniem przedsionków lub ŻChZZ obciążonych małym ryzykiem ŻChZZ, sugerujemy niestosowanie HDCz lub HNF niż stosowanie heparyny w okresie przerwanias podawania VKA</p>		Dawka profilaktyczna	Dawka dostosowywana	dalteparyna	5000 j.m. s.c. co 24 h	200 j.m./kg s.c. co 24 h ^b lub 100 j.m./kg s.c. co 12 h ^b	enoksaparyna	40 mg s.c. co 24 h ^a	1 mg/kg s.c. co 12 h ^b	nadroparyna	2850 j.m. s.c. co 24 h ^a	86 j.m./kg (0,1 ml/10 kg) co 12 h ^b	HNF	5000 j.m. s.c. co 12 h	utrzymująca APTT w przedziale terapeutycznym ^a , s.c. co 12 h
	Dawka profilaktyczna	Dawka dostosowywana																
dalteparyna	5000 j.m. s.c. co 24 h	200 j.m./kg s.c. co 24 h ^b lub 100 j.m./kg s.c. co 12 h ^b																
enoksaparyna	40 mg s.c. co 24 h ^a	1 mg/kg s.c. co 12 h ^b																
nadroparyna	2850 j.m. s.c. co 24 h ^a	86 j.m./kg (0,1 ml/10 kg) co 12 h ^b																
HNF	5000 j.m. s.c. co 12 h	utrzymująca APTT w przedziale terapeutycznym ^a , s.c. co 12 h																

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>Średnie i duże ryzyko – sugerujemy stosowanie raczej HDCz s.c. w dawce leczniczej albo HNF i.v. w dawce leczniczej, albo HDCz s.c. w dawce profilaktycznej niż niestosowanie heparyny</p> <p>Postępowanie u chorych, u których czasowo przerwano podawanie antagonisty witaminy K z powodu zabiegu inwazyjnego. U chorych leczonych VKA poddawanych dużym zabiegom inwazyjnym przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego jest zwykle konieczne ze względu na duże ryzyko krwawienia. U chorych poddawanych małym zabiegom inwazyjnym (np. stomatologicznym, dermatologicznym lub okulistycznym) przerwanie leczenia przeciwkrzepliwego może nie być konieczne. U chorych otrzymujących HDCz w dawce terapeutycznej podczas przerwy w stosowaniu VKA sugerujemy, aby ostatnie wstrzyknięcie HDCz wykonać na około 24 godziny przed zabiegiem.</p> <p>Postępowanie u chorych otrzymujących doustne bezpośrednie inhibitory czynnika Xa lub bezpośrednie inhibitory trombiny. U chorych z dużym zagrożeniem zakrzepowym leczonych dabigatranem sugerujemy w okresie poprzedzającym planowy zabieg operacyjny przejście na HDCz w dawce terapeutycznej i podanie ostatniej dawki HDCz 24 godziny przed zabiegiem.</p> <p>U chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym, obciążonych średnim ryzykiem ŻChZZ i nieobciążonych dużym ryzykiem poważnych powłok krwotocznych, sugerujemy raczej stosowanie HDCz i HNF 5000 j.m. co 12h. Sugerujemy raczej stosowanie HDCz jako preferowanej opcji niż pozostałych metod alternatywnych, takich jak fondaparynuks, HNF w małej dawce, VKA w dawce dostosowanej.</p> <p>W przypadku zabiegów ortopedycznych zaleca się stosowanie HDCz w odpowiedniej dawce profilaktycznej 12 h przed operacją a bo 12–24 h po operacji.</p>
2	Praca zbiorowa polskich organizacji i towarzystw naukowych (Konsensus Polski 2009)	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej „Konsensus Polski - aktualizacja styczeń 2009”	<p>W grupie chorych wysokiego ryzyka nawrotu ŻChZZ sugeruje się odstawienie doustnych leków przeciwkrzepliwych przed zabiegiem (na 3 dni w przypadku acenokumarolu i na 5 dni w przypadku warfaryny) i rozpoczęcie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej w dawkach terapeutycznych (podskórnie) lub terapeutycznych dawek heparyny niefrakcjonowanej (we wlewie dożylnym). Wlew dożylny heparyny zakończyć należy na około 4 - 5 godzin przed planowanym zabiegiem. Ze względu na możliwość utrzymywania się przedłużonego działania leczniczych dawek heparyny drobnocząsteczkowej w okresie okołoperacyjnym, w przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w dwóch wstrzyknięciach na dobę sugeruje się podanie ostatniej dawki HDCz na 24 przed zabiegiem. W przypadku stosowania dawek leczniczych HDCz w jednym wstrzyknięciu dobowym, sugeruje się podanie ostatniej dawki heparyny drobnocząsteczkowej na 24 godziny przed zabiegiem i zredukowanie jej o 50%.</p> <p>Złamania w obrębie kończyn dolnych - KP zaleca stosowanie HDCz w przypadkach urazów leczonych przy pomocy unieruchomienia i opatrunku gipsowego (zalecenie klasy C1). Profilaktyczne dawki HDCz zaleca się stosować przez czas trwania unieruchomienia i 5-7 dni po jego usunięciu (zalecenie klasy C1)</p> <p>Mnogie obrażenia urazowe - Zaleca się podawanie HDCz od chwili urazu, jeśli tyko ryzyko krwawienia nie będzie zbyt duże (zalecenie klasy A), a w przypadku przeciwwskazań do HDCz stosowanie PUP (zalecenie klasy B). Profilaktykę należy kontynuować do czasu pełnego uruchomienia chorego.</p> <p>Intensywna opieka - Zaleca się podawanie HDCz lub małe dawki HNF, chyba że występują przeciwwskazania ograniczające stosowanie tych metod (zalecenie klasy A). Preferowaną metodą jest stosowanie HDCz, ponieważ lek podaje się tylko raz na dobę, a prawdopodobieństwo wystąpienia HIT jest mniejsze. Pacjenci hospitalizowani w oddziałach intensywnej terapii są z reguły chorymi z grupy wysokiego ryzyka rozwoju powłok zakrzepowo-zatorowych, w której HDCz mają przewagę nad HNF. Należy rozważyć zwiększenie dawek HDCz (np. nadroparyny 3800 j.m. anty-Xa (0,4 ml) ml lub 5700 j.m. anty-Xa (0,6 ml) jeden raz na dobę u pacjentów wymagających sztucznej wentylacji z powodu całkowitej niewydolności oddechowej w przebiegu zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc). U pacjentów z przeciwwskazaniami do profilaktyki farmakologicznej alternatywnym rozwiązaniem jest stosowanie PSU razem z PUP (zalecenie klasy C). Jeżeli nie ma przeciwwskazań, proponujemy łączenie profilaktyki mechanicznej i farmakologicznej. U pacjentów z przeciwwskazaniami do profilaktyki należy rozważyć monitorowanie za pomocą ultrasonografii.</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>U kobiet z grupy wysokiego ryzyka ŻChZZ, włącznie z pacjentkami po uprzednio przebytej potwierdzonej ŻChZZ, należy proponować poradnictwo przed zajściem w ciążę w celu uzgodnienia planu postępowania. Ryzyko zakrzepowe wzrasta od początku ciąży. ze względu na skuteczność i bezpieczeństwo leczeniem z wyboru w ciąży są obecnie HDCz, a nie HNF (zalecenie klasy B). W porównaniu z HNF stosowanie HDCz zmniejsza ryzyko HIT i zan ku kostnego w ciąży.</p>
3	<p>Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2011 (PTG2011)</p>	<p>Stanowisko Zespołu Ekspertów w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (Fraxiparine) w położnictwie ginekologii 2011</p>	<p>U kobiet z potwierdzoną trombofilią; zaleca się podawanie heparyny drobnocząsteczkowej w dawce profilaktycznej przez okres ciąży oraz kontynuację terapii heparyną aż do zakończenia porożu.</p> <p>U ciężarnych leczonych wcześniej przeciwzakrzepowo doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi po przebytych incydencie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej lub z powodu trombofilii zaleca się kontynuację leczenia przeciwzakrzepowego heparyną drobnocząsteczkową w dawkach leczniczych aż do zakończenia ciąży oraz kontynuację leczenia lekami doustnymi po porodzie.</p>
4	<p>Praca zbiorowa D Chmielewski, A Górecki, D Kusz, P Małyk, W Marczyński, W Tomkowski</p>	<p>Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu (aktualizacja z dnia 18.02.2014)</p>	<p>Profilaktyka w uszkodzeniach urazowych kończyn dolnych</p> <ul style="list-style-type: none"> - nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki farmakologicznej u pacjentów z izolowanymi uszkodzeniami urazowymi kończyn dolnych bez unieruchomienia kończyny w opatrunku gipsowym lub w ortezie - w przypadku leczenia operacyjnego izolowanych uszkodzeń urazowych kończyn dolnych zaleca się włączenie profilaktyki farmakologicznej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny w dawkach rekomendowanych przez producenta przez co najmniej 10 – 14 dni - w przypadku izolowanych uszkodzeń urazowych kończyn dolnych wymagających unieruchomienia kończyny w opatrunku gipsowym lub w ortezie zaleca się stosowanie profilaktyki farmakologicznej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny lub fondaparynuksu w dawkach rekomendowanych przez producenta przez cały okres unieruchomienia i dalej do chwili powrotu funkcji pompy mięśniowej w obrębie podudzia <p>Dodatkowe zagadnienia szczegółowe</p> <ul style="list-style-type: none"> - w przypadku pacjentów z przewlekłym leczeniem antykoagulacyjnym podjęcie decyzji o czasowym zaprzestaniu leczenia antykoagulacyjnego (np. w celu przeprowadzenia zabiegu operacyjnego) powinno uwzględniać wskazania do przewlekłej antykoagulacji (ustalane w zależności od ryzyka powikłań zakrzepowo – zatorowych w określonym przypadku); decyzja o możliwości odstawienia leków powinna uwzględniać opinię specjalisty podejmującego decyzję o leczeniu przeciwzakrzepowym z powodu pierwotnego schorzenia (kardiolog, kardiochirurg, angiolog, chirurg naczyniowy, neurolog) - w przypadku planowania profilaktyki okołoperacyjnej związanej z leczeniem ortopedycznym (zachowawczym lub operacyjnym) u pacjentów w przewlekłym leczeniu antykoagulacyjnym konieczna jest indywidualizacja postępowania, mająca na uwadze wskazania do tego leczenia oraz ryzyko potencjalnych powikłań krwotocznych związanych z wykonywanym zabiegiem; w ocenie ryzyka potencjalnych powikłań wynikających z odstawienia doustnych antykoagulantów konieczna jest analiza dokumentacji pacjenta (np. rodzaj i miejsce wszczepionej zastawki, czynniki ryzyka udaru w przypadku chorych z migotaniem przedsionków) oraz wywiad w kierunku wcześniejszych epizodów zakrzepowo – zatorowych; terapia w okresie okołozabiegowym i pozabiegowym powinna być każdorazowo traktowana indywidualnie; - w przypadku zabiegów wykonywanych ze wskazań urazowych lub w innych sytuacjach naglących, przy wysokim ryzyku zakrzepowym, zaleca się konsultację angiologiczną - stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny powinno być poprzedzone wyjaśnieniem w formie zrozumiałej dla pacjenta zagrożeń związanych z wystąpieniem żyłnej choroby zakrzepowo – zatorowej i korzyści wynikających z właściwego stosowania profilaktyki farmakologicznej, jak również ryzyka wystąpienia powikłań; pacjent powinien zostać poinformowany o objawach klinicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych i o właściwym postępowaniu w przypadku ich wystąpienia; zaleca się przekazanie informacji gdzie i w jakim trybie powinien się zgłosić w celu uzyskania właściwej pomocy specjalistycznej.

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>W przypadku leczenia pacjentów z ostrymi i przewlekłymi zakażeniami kości i stawów zaleca się analizę ryzyka wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikających z czasowego unieruchomienia oraz potencjalnych korzyści z zastosowania profilaktyki i przy uwzględnieniu ryzyka wystąpienia potencjalnych powikłań krwotocznych – zaleca się rozważenie włączenia: - mechanicznych metod profilaktyki przeciwzakrzepowej - właściwe wykorzystanie przerywanego pneumatycznego ucisku kończyn dolnych, stosowanie pończoch przeciwzakrzepowych; - farmakologicznej profilaktyki przeciwzakrzepowej z wykorzystaniem drobnocząsteczkowych pochodnych heparyny</p> <p>- ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych w tej grupie pacjentów jest wysokie przez cały okres unieruchomienia - zaleca się stosowanie profilaktyki do chwili odzyskania sprawności ruchowej</p> <p>– brak jest jednoznacznych danych na temat ryzyka zakrzepowego i zasad stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej u dzieci i w wieku dorostania; w każdym przypadku zaleca się ocenę ryzyka zakrzepowego i ustalenie indywidualnego sposobu profilaktyki (w razie wątpliwości zasadna jest konsultacja z pediatrą i / lub specjalistą z zakresu pulmonologii / kardiologii)</p>
5	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2010)	Zapobieganie i leczenie Żyłnej Chorobie Zakrzepowo - Zatorowej.	<p>Pacjenci poddani operacji ortopedycznej obejmującej całkowitą wymianę stawu biodrowego lub zabiegowi endoprotezoplastyki stawu kolanowego powinien otrzymać profilaktykę farmakologiczną (LMWH, fondaparinux, rywaroksaban lub dabigatran), w połączeniu z profilaktyką mechaniczną, chyba że istnieją przeciwwskazania.</p> <p>Aspiryna nie jest zalecana jako jedyny środek farmakologiczny w profilaktyce zakrzepów u pacjentów ortopedycznych.</p> <p>Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym w obrębie klatki piersiowej, którzy nie są obciążeni wysokim ryzykiem krwawienia powinni być objęci farmakologiczną profilaktyką przeciwzakrzepową z UFH lub LMWH dodatkowo do profilaktyki mechanicznej.</p> <p>Antagoniści witaminy K wykazują działania niepożądane dla płodu. W czasie ciąży rekomendowane jest podawanie LMWH zamiast VKA. Kobiety z historią nawrotu ŻChZZ, które stosują terapię antykoagulacyjną VKA powinny przejść na terapeutyczne dawki HDCz, gdy tyko ciąża zostanie potwierdzona.</p> <p>Stosowanie HDCz jest alternatywą dla VKA i może być zalecane, jeśli leczenie VKA jest problematyczne, na przykład z powodu ryzyka powikłań lub nieprawidłowej intensywności antykoagulacji.</p>
6	European Society of Cardiology (ESC 2008; 2014)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej zatorowości płucnej	<p>LMWH może być skuteczną i bezpieczną alternatywą dla VKA w przypadku stwierdzenia nowotworu u pacjenta z ostrą zatorowością płucną.</p> <p>Podawanie VKA w trzecim trymestrze ciąży może powodować krwotoki płodu a także odklejenie się łożyska. Warfaryna może być związana z anomalią centralnego układu nerwowego w każdym trymestrze ciąży. W powyższych przypadkach zalecana jest terapia heparyną.</p>
7	Wytyczne grupy ekspertów LMWH 2012	Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego - 2012	<p>Terapia pomostowa u chorych stosujących przewlekłe leczenie antykoagulacyjne antagonistami witaminy K: - konieczność dostępności refundacyjnej heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniu terapii pomostowej. W grupie pacjentów wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynikającego z zaprzestania stosowania antagonistów witaminy K w okresie okołozabiegowym jedynym dostępnym, obok heparyny drobnocząsteczkowej, alternatywnym sposobem leczenia pozostaje parenteralne podawanie heparyny niefrakcjonowanej. Ten sposób leczenia wiąże się jednak z koniecznością wielodniowej hospitalizacji, co w istotny sposób wpływa na całkowity koszt leczenia.</p> <p>Ujęcie wskazania terapia pomostowa wśród aktualnych wskazań do refundacji heparyn drobnocząsteczkowych jest niezbędne dla zapewnienia skutecznego i bezpiecznego leczenia pacjentów znajdujących się w omówionej powyżej sytuacji klinicznej. Ekspersi są zdania, że kwalifikacja do terapii pomostowej każdorazowo powinna się opierać na indywidualnej ocenie czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, jak również powikłań krwotocznych oraz powinna zostać w odpowiedni sposób uzasadniona i odnotowana w dokumentacji medycznej pacjenta. Chory powinien zostać również w odpowiedni sposób poinformowany o konieczności tego rodzaju terapii i wyrazić na nią zgodę.</p> <p>Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych z unieruchomieniem kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej</p> <p>W opinii ekspertów zachodzi konieczność dostępności refundacyjnej heparyn drobnocząsteczkowych w dawkach profilaktycznych w przypadku konieczności zastosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej w tej grupie chorych. Zgodnie z dotychczas opublikowanymi doniesieniami, obrażenia kończyny, także w odcinku poniżej kolana, w tym zarówno złamanie kości, jak i urazy tkanek miękkich, w istotny sposób wpływają na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Biorąc pod uwagę dostępne piśmiennictwo oraz aktualne rekomendacje, członkowie Grupy Ekspertów widzą uzasadnienie indywidualnej oceny ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych wynajęcej nie tylko z rodzaju i rozległości obrażeń kończyny dolnej, ale również ze sposobu i zakresu unieruchomienia oraz obecności dodatkowych czynników ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Dotychczasowe doniesienia dowodzą możliwości redukcji powikłań zakrzepowo-zatorowych za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych w dawce profilaktycznej u chorych unieruchomionych w opatrunku gipsowym. Ograniczona liczba badań wykonanych do chwili obecnej nie pozwala zdefiniować odrębnych zaleceń dla każdej grupy obrażeń stwierdzanych w obrębie kończyn dolnych. W odniesieniu do aktualnej wiedzy medycznej, popierając stanowisko środowiska ortopedycznego w Polsce, członkowie Grupy Ekspertów widzą uzasadnienie stosowania profilaktyki za pomocą heparyny drobnocząsteczkowej w przypadku obrażeń kończyny i/lub unieruchomienia gipsowego wpływającego na wzrost ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Ocena ryzyka, jak również wskazań do prowadzenia profilaktyki powinna mieć charakter indywidualny, a uzasadnienie do stosowania w profilaktyce heparyn drobnocząsteczkowych w tym wskazaniu należy odnotować w dokumentacji pacjenta.</p> <p>Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży</p> <p>Istnieje konieczność pilnego rozszerzenia wskazań refundowanych w zakresie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych o profilaktykę i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży i porodu. Spośród przyczyn niezwiązanych bezpośrednio z powikłaniami położniczymi zator tętnicy płucnej pozostaje nadal główną przyczyną zgonów pacjentek ciężarnych. W odniesieniu do dostępnej aktualnej wiedzy postępowanie profilaktyczne oraz lecznicze w tej populacji opiera się na stosowaniu heparyny niefrakcjonowanej i heparyny drobnocząsteczkowej. Ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa, jak również zwykle ambulatoryjny tryb prowadzenia terapii, heparyny drobnocząsteczkowe są, zdaniem ekspertów, zasadniczym sposobem leczenia antykoagulacyjnego w tej populacji. Brak rejestracji, a także informacji odnoszących się do wykorzystania nowych leków antykoagulacyjnych w tym wskazaniu sprawia, że heparyny pozostają zasadniczym sposobem profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży. Eksperti zwracają również uwagę, że ze względu na specyfikę omawianej grupy (pacjentek w ciąży) kontrolowane badania randomizowane mogą nie być dostępne również w przyszłości. Wskazania do stosowania heparyn drobnocząsteczkowych powinny być każdorazowo analizowane pod kątem potencjalnych korzyści i ryzyka prowadzonej terapii i każdorazowo szczegółowo odnotowane w dokumentacji pacjenta, również powinny też pozostawać w zgodzie z aktualną wiedzą medyczną i obowiązującymi wytycznymi. Zdaniem ekspertów, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz aktualnymi wytycznymi, dostęp do heparyny drobnocząsteczkowej we wskazaniu podlegającym refundacji powinny uzyskać również pacjentki ciężarne po wcześniejszej implantacji mechanicznej zastawki serca, wymagające przewlekłego leczenia antykoagulacyjnego w okresie ciąży.</p>
8	Kęsik JJ, Przegład Menopauzalny 2010	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	<p>Z powodu małej liczby danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leczenia przeciwzakrzepowego kobiet w ciąży zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwkrzepliwych w tej grupie opierają się głównie na ekstrapolacji danych uzyskanych w innych grupach pacjentów oraz na opisach przypadków.</p> <p>Dawkowanie leków można modyfikować w zależności od współistnienia innych czynników ryzyka ŻChZZ, ryzyka krwawienia i masy ciała.</p> <p>Stosując profilaktykę lub leczenie przeciwkrzepliwie, należy pamiętać, że heparyny nie przechodzą przez łożysko, w związku z czym nie powodują wad rozwojowych ani krwawienia u płodu.</p> <p>Zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (low molecular weight heparin – LMWH) zamiast heparyny niefrakcjonowanej (unfractionated heparin – UFH).</p> <p>Doustne antykoagulanty – antagoniści witaminy K (vitamin K antagonists –</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			VKA) przechodzą przez łożysko. Opisano przypadki chondrodysplazji punktowej i niedorozwoju nosa oraz wad układu nerwowego u dzieci matek stosujących VKA.
9	Zawilska K. Praca poglądowa Hematologia 2010	Zasady profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych	<p>Profilaktyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE) u chorych leczonych zachowawczo</p> <p>Chorzy przyjęci do szpitala z powodu niewydolności serca (III lub IV klasy wg NYHA), ciężkiej niewydolności oddechowej lub unieruchomieni, obciążeni dodatkowym czynnikiem ryzyka: nowotworem, przebytą VTE posoczną, ostrą chorobą neurologiczną, nieswoistą chorobą zapalną jelit</p> <p>Zalecana jest jedna z następujących opcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMWH (odpowiednia dawka profilaktyczna¹) • UFH (5000 j.m. s.c. co 8–12 h) • fondaparinux 2,5 mg s.c. co 24 h <p>Czas stosowania profilaktyki farmakologicznej to 7–14 dni, a u chorych z utrzymującymi się czynnikami ryzyka należy rozważyć przedłużenie profilaktyki i stosowanie prawidłowo dobranych pończoch o stopniowanym ucisku</p> <p>Udar niedokrwienny z ograniczeniem możliwości poruszania się</p> <p>Jedną z następujących opcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • LMWH (odpowiednia dawka profilaktyczna¹) • UFH (5000 j.m. s.c. co 12 h) <p>• przerywany ucisk podudzia i/lub prawidłowo dobrane pończochy o stopniowanym ucisku — w razie przeciwwskazań do stosowania leku przeciwkrzepliwego Zalecane stosowanie raczej LMWH niż UFH Nie powinno się stosować heparyny przez pierwsze 24 h po trombolitycznym leczeniu udaru mózgu</p> <p>Uwaga: heparynę w dawce profilaktycznej można bezpiecznie stosować łącznie z kwasem acetylosalicylowym</p> <p>Profilaktyka w ciąży</p> <p>Lekami z wyboru są LMWH i UFH, ponieważ — w przeciwieństwie do doustnych antykoagulantów z grupy antagonistów witaminy K (VKA, vitamin K antagonist) — nie przechodzą przez łożysko, w związku z czym nie powodują wad rozwojowych ani krwawienia u płodu. W profilaktyce i leczeniu VTE u kobiet w ciąży zaleca się stosowanie raczej LMWH niż UFH.</p> <p>Chorzy na nowotwory</p> <p>Chorzy na nowotwory leczeni ambulatoryjnie nie wymagają rutynowej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Wyjątek stanowi wiążące się z dużym zagrożeniem zakrzepowym leczenie talidomidem lub lenalidomidem z chemioterapią i/lub deksametazonem. Podczas terapii tymi lekami zaleca się stosowanie LMWH w dawce profilaktycznej a bo doustnego antykoagulantu (INR ~1,5).</p>
10	ESC/EHRA/EAPCI 2009	Leczenie przeciwzakrzepowe w migotaniu przedsionków u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym.	<p>Strategia przerywania doustnej antykoagulacji przed zabiegiem naraża pacjentów na wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych, a ponowne włączenie antykoagulacji może się wiązać z przejściowym stanem prozakrzepowym związanym z supresją wytwarzania białka C i białka S. <u>Powszechną praktyką jest leczenie pomostowe heparyną niefrakcjonowaną lub drobnocząsteczkową, ale takie postępowanie nie jest poparte wynikami dużych badań z randomizacją, a ponadto istnieją pewne sugestie, że może ono zwiększać ryzyko krwawienia w okresie okołozabiegowym. Ostatnie obserwacje wskazują, że w pewnych sytuacjach, nieprzerywanie terapii antykoagulantami jest przynajmniej tak samo bezpieczne jak strategia przerywania doustnej antykoagulacji z pomostowym leczeniem heparyną, zwłaszcza u chorych, u których ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych ocenia się jako duże. Pacjenci obciążeni bardzo dużym ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, tacy jak chorzy z mechaniczną zastawką mitralną lub z nawracającą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową, u których nieprzerywanie doustnej antykoagulacji może być lepszym rozwiązaniem niż jej przerywanie i stosowanie leczenia pomostowego heparyną, z czym się wiąże ryzyko krwawienia.</u></p>
11	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013	Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K	<p>Leki z grupy antagonistów witaminy K należy odstawić na kilka dni przed planowym zabiegiem inwazyjnym, uwzględniając przy tym T1/2 stosowanego preparatu. Warfarynę odstawia się najczęściej na 5 dni przed operacją, a acenokumarol na 2–3 dni przed planowanym zabiegiem. Przy wysokim ryzyku powikłań zakrzepowo-zatorowych konieczna jest terapia pomostowa heparyną niefrakcjonowaną lub (częściej) heparyną drobnocząsteczkową. Tą ostatnią należy włączyć po upływie 24–48 godzin od odstawienia warfaryny lub po 24 godzinach od zaprzestania stosowania acenokumarolu. Operacje o małym ryzyku krwawienia nie wymagają odstawienia VKA (INR 2–3). Do grupy tego typu zabiegów zalicza się między innymi ekstrakcję pojedynczych zębów i inne drobne zabiegi</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			<p>stomatologiczne, zabiegi dermatologiczne, operacje zaćmy, artroskopie, koronarografie, ablacje przeskórne i zabiegi endoskopowe, w tym z pobraniem wycinków, (ale bez polipektomii).</p> <p>Obecnie wielu ekspertów zaleca ograniczenie podawania dawek terapeutycznych heparyn w terapii pomostowej i stosowanie dawek pośrednich (np. enoksaparyny w dawce 1 mg/kg mc. 1×dz.) u większości chorych z niezastawkowym migotaniem przedsionków i ŻChZZ, a także niestosowanie terapii pomostowej u pacjentów z grupy niskiego ryzyka zakrzepowo-zatorowego, u których odstawienie VKA na okres do 7 dni nie wiąże się z istotnym zagrożeniem incydentami zakrzepowo-zatorowymi.</p>
12	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne–Polska grupa robocza (ESC_PL 2011)	Wytyczne dotyczące rozpoznania i leczenia chorób tętnic obwodowych	<p>Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych (CLI) - W celu ratowania kończyny wskazana jest rewaskularyzacja, o ile jej wykonanie jest technicznie możliwe. W przypadku, gdy leczenie wewnątrznacyniowe jest technicznie wykonalne, można je rozważyć jako metodę pierwszego wyboru. Jeśli rewaskularyzacja jest niemożliwa do przeprowadzenia, można rozważyć zastosowanie prostanoidów. Brak informacji o stosowaniu HDCz</p> <p>Ostre niedokrwienie kończyn dolnych (ALI) - Zaleca się niezwłoczną rewaskularyzację w przypadku wystąpienia ALI z zagrożonym przeżyciem kończyny (stopień II). W przypadku pilnego leczenia wewnątrznacyniowego w celu zmniejszenia czasu do reperfuzji zaleca się zastosowanie leczenia fibrynolitycznego w połączeniu z mechanicznym usunięciem skrzepiny. Leczenie operacyjne jest wskazane u pacjentów z ALI z zaburzeniami motorycznymi lub ciężkimi deficytami czuciowymi (stopień IIB)</p> <p>U wszystkich pacjentów należy niezwłocznie rozpocząć leczenie heparyną I C.</p> <p>U pacjentów z ALI, u których wystąpiły objawy < 14 dni wcześniej i bez deficytów ruchowych (stopień IIA), należy rozważyć leczenie wewnątrznacyniowe.</p>
13	American College of Chest Physicians (ACCP 2012)	Okolooperacyjna terapia przeciwzakrzepowa	<p>U pacjentów, którzy wymagają tymczasowego przerwania VKA przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się zatrzymanie podawania VKA około 5 dni przed operacją. U pacjentów, którzy wymagają tymczasowego przerwania VKA przed zabiegiem zaleca wznawianie VKA około 12 do 24 h po zabiegu. U pacjentów z mechaniczną zastawką serca, migotaniem przedsionków lub ŻChZZ, będących w grupie wysokiego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych, zaleca się stosowanie terapii pomostowej podczas przerywania terapii VKA.</p> <p>U pacjentów otrzymujących pomostowe leczenie przeciwzakrzepowe z terapeutyczne dawki SC HDCz sugerujemy podawanie ostatniej dawki HDCz przedoperacyjnego około 24 h przed zabiegiem, a nie 12 h przed zabiegiem (2C).</p> <p>U pacjentów otrzymujących pomostowe leczenie przeciwzakrzepowe z terapeutycznych dawek LMWH i SC poddawanych operacji wysokiego ryzyka krwawienia, zalecamy wznowienie terapeutyczne dawki HDCz 48 do 72 h po operacji zamiast wznowienia LMWH w ciągu 24 h po zabiegu</p>
14	American College of Chest Physicians (ACCP 2012)	Terapia przeciwzakrzepowa w chorobie tętnic obwodowych	<p>Dla pacjentów z objawową PAD i krytycznym niedokrwieniem nóg / ból spoczynkowy, którzy nie są kandydatami do interwencji naczyniowej, sugerujemy leczenie prostanoidami oprócz wcześniej zalecanych terapii przeciwzakrzepowych (aspiryna 75-100 mg na dobę lub 75 mg kłopidogrelu na dobę)</p> <p>U pacjentów z ostrym niedokrwieniem kończyny z powodu zatorów tętnic lub zakrzepicy, zalecamy natychmiastowe systemowe leczenie przeciwzakrzepowe z heparyną niefrakcjonowaną niż brak leczenia (stopnia 2C); zaleca się reperfuzję (operacyjnie lub wewnątrztętnicze tromboliza) nad brakiem terapii reperfuzji (stopnia 2C);</p> <p>U pacjentów poddawanych wewnątrztętniczej trombolizie, proponujemy rekombinowany aktywator plazminogenu (tissuetype rt-PA) lub urokinazę nad streptokinazą (stopnia 2C)</p>
15	American College of Chest Physicians (ACCP 2012)	Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, Trombofilia, leczenie przeciwzakrzepowe, a ciąża	<p>Zaleca się LMWH w profilaktyce i leczeniu ŻChZZ u kobiet w ciąży, zamiast heparyny niefrakcjonowanej (klasa 1B). Dla kobiet w ciąży z ostrą ŻChZZ, sugerujemy aby antykoagulanty kontynuowane były przez co najmniej 6 tygodni po porodzie (minimalny czas trwania terapii 3 miesiące) w porównaniu z krótszym czasem trwania leczenia (klasa 2C).</p> <p>Dla kobiet, które spełniają kryteria laboratoryjne zespołu antyfosfolipidowych przeciwciał (APLA) i spełniających kliniczne kryteria APLA oparte na historii trzech lub więcej strat ciąży, zaleca się podawanie przed porodem lub średnio profilaktycznych dawek heparyny niefrakcjonowanej lub profilaktycznych LMWH w połączeniu z ASA w małej dawce (75-100 mg / d) nad brakiem leczenia (klasa 1B). Dla kobiet z wrodzoną trombofiliją i historią powikłań ciąży, nie zaleca się profilaktyki</p>

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
			przeciwwkrzepowej (klasa 2c). Dla kobiet z dwoma lub więcej poronieniami, ale bez APLA lub trombofilii, nie zaleca się profilaktyki przeciwwkrzepowej (klasa 1B). Większość zaleceń, w tym wytyczne, oparte są na badaniach obserwacyjnych i ekstrapolacji z innych populacji. Istnieje pilna potrzeba odpowiednio zaprojektowanych badań w tej populacji.
16	The Thrombosis Interest Group of Canada (TIGC 2009)	Okłooperacyjne leczenie pacjentów otrzymujących warfarynę lub terapię przeciwpłytkową	Terapia pomostowa zalecana jest u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych, sugerowana jest (opcjonalnie) u pacjentów z pośrednim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych i nie jest zalecana u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. Rekomendowane możliwości terapii pomostowej za pomocą LMWH: podskórne dawki terapeutyczne LMWH (enoksaparyna: 1 mg/kg m. c. lub 1,5 mg/kg m. c., dalteparyna: 100 jm/kg m. c. lub 200 jm/kg lub tinzaparyna: 175 jm/kg m. c. U pacjentów przed planowanym zabiegiem chirurgicznym lub procedurą związaną z wysokim ryzykiem krwawienia zalecane jest podawanie LMWH podskórne w małej dawce (enoksaparyna: 40 mg raz dziennie, dalteparyna: 5000 jm, lub tinzaparyna: 4500 jm.
17	Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease (TASC 2007)	Krytyczne niedokrwienie kończyn	Dotąd nie opublikowano badań nad zastosowaniem heparyny niefrakcjonowanej w KNK. Obiecujące są wyniki badania, w którym stosowano heparynę drobnocząsteczkową i zaobserwowano zmniejszenie natężenia bólu spoczynkowego i poprawę gojenia owrzodzeń opornych na inne leczenie, ale przeprowadzono je metodą próby otwartej. W jednym badaniu wykazano, że antykoagulanty doustne poprawiają odległą drożność pomostów poniżej więzadła pachwinowego. Powyższe obserwacje wymagają jednak potwierdzenia. Trzeba także ustalić, czy długotrwałe leczenie doustnym antykoagulantem wydłuża przeżycie kończyn. Leczenie uzupełniające po rewaskularyzacji - W celu ochrony pomostu naczyniowego przed zakrzepicą konieczne jest stosowanie odpowiednich leków. Najczęściej stosuje się ASA w dawce 75-160 mg/d. Miejsce heparyny drobnocząsteczkowych i doustnych antykoagulantów w utrzymywaniu drożności pomostów naczyniowych wymaga ustalenia. Leczenie przeciwpłytkowe należy rozpocząć przed zabiegiem wewnątrznaczyniowym lub operacją naczyniową, a następnie kontynuować do końca życia chorego, chyba że pojawią się przeciwwskazania. Powinno się zachować ostrożność u chorych otrzymujących leki przeciwkrzepliwe.
18	NICE 2010	Zmniejszenie ryzyka żyłnej choroby zakrzepowej (zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) u pacjentów przyjmowanych do szpitala	W niniejszych wytycznych zaleca się HDCz po operacji ortopedycznej, które jest wykorzystaniem off-label, ze względu na obawy związane z ryzykiem krwawienia do stawu. Pacjenci będą chronione przed operacją profilaktyce VTE mechanicznej. Jeśli korzyści płynące z ograniczenia ryzyka ŻChZZ przewyższają ryzyko krwawienia i ryzyko krwawienia został oceniony jako niski, można w ramach profilaktyki VTE dodać leczenie farmakologiczne. Leczenie obejmuje jedną z możliwości: HDCz, HNF (dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek). Kontynuuj profilaktykę farmakologiczną ŻChZZ dopóki pacjent nie jest znacznie unieruchomiony. Kończyny z założonym opatrunkiem gipsowym – można rozważyć zaoferowanie farmakologicznej profilaktyki VTE w tej grupie po dokonaniu oceny ryzyka i korzyści, na podstawie wywiadu klinicznego z pacjentem. Można podać LMWH lub UFH (dla pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek) do czasu usunięcia opatrunku gipsowego z kończyny dolnej. Cięża i do 6 tygodni po porodzie Można rozważyć profilaktykę farmakologiczną ŻChZZ poprzez podanie LMWH lub UFH (u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek lub niewydolnością nerek) u kobiet, które są w ciąży lub po urodzeniu dziecka w ciągu ostatnich 6 tygodni, które są umieszczone w szpitalu, ale nie są poddawane zabiegom chirurgicznym, a które mają jeden lub więcej z czynników ryzyka

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 18 dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych, opracowane przez Polskie Towarzystwa Naukowe (9 dokumentów) i różne organizacje międzynarodowe (9 dokumentów).

Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania substancji czynnych: dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum w przypadkach zastosowania terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na

planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej, profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży, krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację.

We wskazaniu dotyczącym stosowania terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne odnaleziono 7 dokumentów w których zaleca się zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012; Konsensus Polski 2009; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego – 2012; ESC/EHRA/EAPCI 2009; American College of Chest Physicians, The Thrombosis Interest Group of Canada. Zgodnie z cytowanymi rekomendacjami, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum są zalecane w terapii pomostowej u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. ESC/EHRA/EAPCI, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz The Thrombosis Interest Group of Canada w swoich rekomendacjach wyrażają wątpliwości czy zasadne jest wprowadzanie okołoperacyjnej terapii pomostowej u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

We wskazaniu dotyczącym unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej w 7 dokumentach zaznaczono że zasadne jest zastosowanie heparyn: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, Konsensus Polski 2009, Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu, Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego - 2012, Zawilska K., Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013, National Institute for Health and Care Excellence 2010.

We wskazaniu dotyczącym stosowania heparyn w ramach profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży następujące dokumenty rekomendują powyższe stosowanie: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, Konsensus Polski 2009, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2011, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, European Society of Cardiology, (ESC) 2008; 2014; Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego – 2012; Przegląd Menopauzalny 2010, Zawilska K., American College of Chest Physicians (ACCP 2012), National Institute for Health and Care Excellence, ale nie ma badań dotyczących wskazanej grupy Większość zaleceń, w tym wytyczne, oparte są na badaniach obserwacyjnych i ekstrapolacji z innych populacji. Istnieje pilna potrzeba odpowiednio zaprojektowanych badań w tej populacji.

We wskazaniu dotyczącym stosowania w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację dopuszcza się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w następujących dokumentach: Europejskiego Towarzystwa Kardiologiczne– Polska grupa robocza, American College of Chest Physicians, Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease. Należy zwrócić jednakże uwagę na brak pewnych badań. Zwraca się jednak uwagę na kwestię niedostatecznych danych klinicznych uzasadniających powyższe zastosowanie heparyn.

4.2 Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence

Data ostatniego wyszukiwania: 07.01.2015r.

Odnaleziono 7 dokumentów dotyczące finansowania ze środków publicznych heparyn drobnocząsteczkowych przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 9 Rekomendacje refundacyjne

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	PBAC 2010	Fragmin® (dalteparinum natricum) Roztwór do wstrzykiwań	Złożono wnioski o rozszerzenie bieżącej listy o dalteparinum natricum we wskazaniach: leczenie objawowe choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u pacjentów z aktywnym nowotworem (litym guzem), oraz wtórnej profilaktyce ŻChZZ u chorych na nowotwory z guzami litymi. PBAC wydał pozytywną rekomendację. W uzasadnieniu decyzji zaznaczył minimalizację kosztów terapii lekiem Fragmin w danym wskazaniu w porównaniu do enoksaparyny a także równoważność pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i działania terapeutycznego. Dalteparina pierwszy raz została wymieniona w Schedule of Pharmaceutical Benefits w dniu 1 grudnia 1994 roku. <u>Dalteparina jest zarejestrowana również w następujących wskazaniach:</u> • w profilaktyce powłok zakrzepowych podczas hemodializy i leczeniu ostrej zakrzepicy żył głębokich. • Leczenie niestabilnej choroby wieńcowej, czyli niestabilna dławica piersiowa i zawał mięśnia sercowego bez załamka Q. • Profilaktyka powłok zakrzepowo-zatorowych (około- lub pooperacyjnych).
2	SMC 2011	Fragmin® (dalteparinum natricum) Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Dalteparyna (Fragmin®) została dopuszczona do ograniczonego stosowania przez NHS Szkocji we wskazaniu: przedłużone leczenie objawowej żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie jej nawrotom u pacjentów z guzami litymi. Uzasadnienie decyzji: U chorych na raka i ŻChZZ, stosowanie dalteparyny znacznie zredukowało nawroty ŻChZZ w okresie sześciu miesięcy, w porównaniu do pacjentów otrzymujących doustny antykoagulant. Wyniki analizy ekonomicznej wskazały, że stosowanie dalteparyny wiązały się z oszczędnością kosztów w sześciomiesięcznym okresie czasu między £ 370 i 450 funtów na pacjenta, w porównaniu z enoksaparyny pomiędzy 730 £ i £ 1180 na pacjenta w porównaniu z tinzaparyną.
3	HAS 2010, 2014	Fragmin® (dalteparinum natricum) Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Komitet Przejrzystości rekomenduje włączenie leku Fragmin na listę leków refundowanych przez National Health Insurance oraz na listę leków stosowanych w leczeniu szpitalnym i publicznym we wskazaniu: przedłużone leczenie objawowej żylny choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zapobieganie jej nawrotom u pacjentów z guzami litymi. Fragmin jest również zarejestrowany we wskazaniu: leczenie przyczynowe zakrzepicy żył głębokich oraz w leczeniu niestabilnej dusznicy bolesnej oraz zawał mięśnia sercowego bez załamka Q. Profilaktyka żylny choroby zakrzepowej w chirurgii w umiarkowanych lub wysokich sytuacji ryzyka oraz w chirurgii onkologicznej. Zapobieganie krzepnięciu pozaustrojowym układu krążenia podczas hemodializy (posiedzenie trwające zazwyczaj ≤ 4 godziny). Profilaktyka leczenia zakrzepicy żył głębokich u pacjentów obłożnie chorych z powodu ostrego stanu chorobowego: Etap niewydolność serca III lub IV wg klasyfikacji NYHA, ostra niewydolność oddechowa, ostre zakażenia lub odcinek lub ostra choroba reumatyczna, związany z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ŻChZZ.
4	SMC 2009	Clexane® (enoxaparinum)	Enoksaparyna (Clexane) jest dopuszczona do stosowania przez NHS Scotland w leczeniu ostrego zespołu wieńcowego z uniesieniem odcinka

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
		natricum) Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	ST, także u pacjentów, którzy będą leczeni zachowawczo lub u pacjentów, którzy będą później poddani przezskórnej angioplastyce wieńcowej. The Scottish Medicines Consortium swoją decyzję uzasadniło korzystną relacją skuteczności do kosztu terapii lekiem Clexane.
5	HAS 2012	Fraxodi®/Fraxiparine® (nadroparinum calcicum) Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce	Transparency Committee HAS wydał pozytywną rekomendację odnośnie refundacji leków Fraxodi i Fraxiparine w następujących wskazaniach: Fraxodi: lecznicze leczenie zakrzepicy żył głębokich Fraxiparine: profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w chirurgii (w sytuacjach umiarkowanego lub wysokiego ryzyka), zapobieganie wykrzepianiu w układzie krążenia pozaustrojowego podczas hemodializy, leczenie zakrzepicy żył głębokich, leczenie niestabilnej dławicy piersiowej i zawału mięśnia sercowego bez załamka Q w terapii skojarzonej z kwasem acetylosalicylowym Poziom refundacji: 65%
6	Ontario 2015	Dalteparin sodium	Kryteria refundacji: Dla okołoperacyjnej terapii pomostowej dla pacjentów, którzy wymagają długotrwałego leczenia warfaryną i muszą czasowo go przerwać przed i po operacji, a którzy są w grupie średniego lub wysokiego ryzyka dla zakrzepu na w czasie monoterapii warfaryną.Zgodnie z wnioskiem do maksymalnie 10 dni przed datą operacji plus do 7 dni po zabiegu Pooperacyjna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich u pacjentów, którzy mieli operację stawu biodrowego lub kolanowego, i nie mogą korzystać z warfaryny.Zgodnie z wnioskiem do maksymalnie 30 dni, licząc od dnia zabiegu. W przypadku dłuższego leczenia żyłnej choroby zakrzepowo ostrej objawowej (ŻChZZ) (u chorych na raka, którzy nie mogą korzystać z warfaryny.Zgodnie z wnioskiem do 6 miesięcy
7	Ontario 2015	Enoxaparin sodium	Dla okołoperacyjnej terapii pomostowej dla pacjentów, którzy wymagają długotrwałego leczenia warfaryną i muszą czasowo go przerwać przed i po operacji, a którzy są w grupie średniego lub wysokiego ryzyka dla zakrzepu na w czasie monoterapii warfaryną.Zgodnie z wnioskiem do maksymalnie 10 dni przed datą operacji plus do 7 dni po zabiegu Pooperacyjna profilaktyka zakrzepicy żył głębokich u pacjentów, którzy mieli operację stawu biodrowego lub kolanowego, i nie mogą korzystać z warfaryny.Zgodnie z wnioskiem do maksymalnie 30 dni, licząc od dnia zabiegu.

Odnaleziono 8 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC, 3 rekomendacje HAS oraz 2 rekomendacje Ontario. Większość prezentowanych rekomendacji finansowych dotyczyło refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Rekomendacja Ontario 2015 dopuszcza refundowanie Dalteparin sodium i Enoxaparin sodium w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na leczenie operacyjne.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.

5 Wskazanie dowodów naukowych

5.1 Analiza kliniczna: Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

5.1.1 Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy.

Celem wyszukiwania będzie również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych.

Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Z uwagi na fakt, że Agencja oceniała już tę technologię (Raport skrócony numer: AOTM-DS-434-8/2013. *Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w ChPL - produkty lecznicze zawierające substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum we wskazaniach: terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.*), przeprowadzono wyszukiwanie uaktualniające. Szczegóły przedstawiono w załączniku 10.1. *Strategia wyszukiwania.*

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE i EMBASE (via Ovid)
- Cochrane Library

Sprawdzone zostaną również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych
- Strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy dla wnioskowanych substancji w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

Tabela 10 Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu - dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Komentarz
Populacja:	pacjenci wymagający czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne	-	
Interwencja:	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum		
Komparator:	Nie ograniczono	-	
Punkty końcowe:	Punkty końcowe istotne klinicznie	Punkty końcowe nieistotne klinicznie	Na etapie wyszukiwania nie ograniczono
Rodzaj	• opracowania wtórne (przeglądy)	• doniesienia dotyczące	• Do przeglądu włączone zostaną

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz
badania:	<p>systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym);</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne nie włączone do przeglądu systematycznego. 	<p>mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia (farmakokinetyka, farmakodynamika).</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania z małą populacją (<50 pacjentów) • publikacja dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego 	<p>dowody o najwyższym poziomie wiarygodności.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli badania RCT z wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Inne:	<ul style="list-style-type: none"> • badania pełnotekstowe; • jęz. angielski, polski 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w językach innych niż podane w kryteriach włączenia • brak dostępu do publikacji pełnotekstowej 	

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie zidentyfikowano publikacji spełniających wyżej wymienione kryteria kwalifikacji, innych niż przedstawione w raporcie AOTM-DS-434-8/2013.

Do raportu AOTM-DS-434-8/2013 dla ocenianego wskazania włączono 4 przeglądy systematyczne (Bernard 2012, Feng 2012, Ghanbari 2012, Siegal 2012) oraz jedno badanie RCT (Bajkin 2009).

Należy zaznaczyć, że włączone opracowania wtórne dotyczyły zastosowania w terapii pomostowej heparyn ogółem, tzn. do przeglądów systematycznych włączono badania, w których badaną interwencją były LMWH, UFH lub LMWH i UFH łącznie, co stanowi pewne ograniczenie analizy. Większość z tych badań stanowiły obserwacyjne badania kohortowe (zarówno prospektywne jak i retrospektywne), wyjątek stanowiło badanie RCT Bajkin 2009 włączone do przeglądu Siegal 2012, którego wyniki dodatkowo przedstawiono w rozdziale 5.1.3 *Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych*.

5.1.2 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych

Siegal 2012

Celem przeprowadzonego przeglądu była ocena bezpieczeństwa i skuteczności okołozabiegowej terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami.

Metodyka:

Autorzy przeszukali bazy medyczne Medline, Embase i Cochrane w celu odnalezienia badań z udziałem pacjentów otrzymujących terapię pomostową podczas czasowego zaprzestania stosowania antagonistów witaminy K w okresie okołozabiegowym (2001-2010). Przeprowadzono analizę jakościową i ilościową.

Kryteria włączenia badań:

- Pacjenci powyżej 18 roku życia, stosujący przewlekle antagonistów witaminy K (VKA) poddawani zabiegom inwazyjnym lub operacjom
- Punkty końcowe – krwawienia i epizody zakrzepowo-zatorowe

Punkty końcowe:

- I-rzędowe: poważne krwawienia, epizody zakrzepowo-zatorowe
- II-rzędowe: krwawienia ogółem, zatory tętnicze, zatory żyłne

Włączone badania:

34, w tym 1 badanie RCT (Bajkin 2009) i 33 badania obserwacyjne. Jakość włączonych badań określono jak słabą.

Interwencja:

Terapia pomostowa była zdefiniowana jako każde pomostowanie z udziałem heparyny w okresie okołozabiegowym. Stosowano następujące leki i dawki:

- dalteparyna 200 IU/kg/dzień lub 100-120 IU/kg 2x dziennie

- enoxaparyna 1,5 mg/kg/dzień lub 1 mg/kg 2xdziennie
- ardeparyna 100-130 iu/kg 2xdziennie
- tinzaparyna 175 IU/kg/dzień

Inne dawkowanie uznawano, jako terapię pomostową pośrednimi dawkami lub dawkami profilaktycznymi. Szczegółowe strategie pomostowania opisywane w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

	Liczba badań (%)
Strategia przed zabiegiem	
Przerwanie VKA, dni	
<3	1 (3)
≥3	28 (82)
Nie określono	5 (15)
Zastosowana terapia pomostowa	
LMWH	33 (100)
LMWH, UFH	12 (36)
Przerwanie LMWH, godziny	
12	0 (0)
12–23	12 (36)
≥24	12 (36)
Not specified	9 (27)
Strategia po zabiegu	
Wznowienie VKA, godziny	
≤24	15 (44)
>24	9 (26)
Nie określono	7 (21)
Niejednoznaczne	2 (6)
Inne	1 (3)
Dawka VKA	
Podtrzymująca	7 (21)
Wysycająca	2 (6)
Inna	4 (12)
Nie określono	21 (62)
Zastosowana terapia pomostowa	
LMWH	31 (94)
LMWH, UFH	11 (33)
Wznowienie LMWH, godziny	
0–24	17 (55)
>24	5 (16)
Nie określono	9 (29)

Komparator:

Pacjenci kwalifikowani do grupy bez pomostowania poddawani byli procedurom medycznym z przerwaniem stosowania doustnej antykoagulacji bez otrzymywania heparyn. Do tej grupy zakwalifikowano także pacjentów, którzy nie stosowali przewlekle doustnej antykoagulacji i nie otrzymali heparyn w okresie okołozabiegowym.

Wyniki:

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe wystąpiły u 73 z 7118 pacjentów stosujących terapię pomostową (95%; CI: 0,00; 3,4) oraz u 32 z 5160 pacjentów bez terapii pomostowej (0,6%; 95% CI: 0,00; 1,2). Nie stwierdzono różnicy w ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych w 8 badaniach porównujących grupy z i bez terapii

pomostowej (OR=0,80; 95% CI: 0,42; 1,54). Pomostowanie związane było z większym ryzykiem krwawień ogółem w 13 badaniach (OR=5,40; 95% CI: 3,00; 9,74) i poważnych krwawień w 5 badaniach (OR=3,60; 95% CI 1,52; 8,50). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych tabelach.

Grupa		Epizody zakrzepowo- zatorowe % (95% CI) n/N			Poważne krwawienia, % (95% CI) n/N	Krwawienia ogółem, % (95% CI) n/N	Śmiertelność, % (95% CI) n/N
		ogółem	tętnicze	żylne			
Terapia pomostowa	Łącznie	0,9 (0,0 ;3,4) 73/7118	1,0 (0,0 ;2,8) 50/6426	0,2 (0,0 ; 0,6) 21/4632	4,2 (0,0 ;11,3) 211/6404	13,1 (0,0 ; 45,2) 833/7188	0,3 (0,0 ;1,0) 31/6079
	Pełna dawka LMWH	0,4 (0,0;0,9) 17/2314	1,7 (1,2;2,1) 17/2002	0,4 (0,0;1,0) 1/734	3,2 (1,3;5,2) 69/2126	13,6 (2,9;24,3) 334/2314	0,0 (0,0;0,2) 5/1836
	Dawka pośrednia/ profilaktyczna LMWH	0,2 (0,0;0,6) 14/1956	0,2 (0,0;0,6) 7/1824	0,2 (0,0;0,5) 6/1688	3,4 (0,0;8,7) 35/1900	8,5 (2,9;14,2) 133/1956	0,1 (0,0;0,3) 5/1800
Brak terapii pomostowej		0,6 (0,0;1,2) 32/5160	0,5 (0,1;0,9) 15/2468	0,3 (0,0;0,7) 11/2141	0,9 (0,2;1,6) 18/2104	3,4 (1,1;5,8) 100/5160	0,1 (0,0;0,3) 4/2393

Wyniki metaanalizy:

Punkt końcowy	Pomostowanie		Brak pomostowania		OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	n	N		
Epizody zakrzepowo-zatorowe	19	1691	32	3493	0,80 (0,42; 1,54)	0,50
Krwawienia ogółem	217	1935	102	5160	5,40 (3,00; 0,74)	<0,00001
Poważne krwawienia	52	1397	16	2104	3,60 (1,52; 8,50)	0,004

Wnioski autorów:

Wyniki badania sugerują, że u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub operacjom, u których zastosowano terapię pomostową okołozabiegowo, istnieje statystycznie większe ryzyko krwawień (poważnych i ogółem) oraz podobne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów bez pomostowania. W wyniku analizy można stwierdzić, że antykoagulacja pomostowa, szczególnie w dawkach terapeutycznych oraz u pacjentów bez ryzyka zakrzepu poddawanych procedurom medycznym, powinna być unikana w okresie okołozabiegowym. Ograniczenia metodologiczne analizy nie pozwalają jednak na jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pomostowej.

Feng 2012

Celem przeprowadzonego przeglądu było porównanie skuteczności antykoagulacji doustnej z okołozabiegową terapią pomostową u pacjentów z wysokim ryzykiem incydentu zakrzepowo-zatorowego poddawanych wszczepieniu stymulatora serca.

Metodyka:

Przeprowadzono systematyczny przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia publikacji dotyczących porównania kontynuacji doustnych antykoagulantów z terapią pomostową heparynami (do stycznia 2012).

Kryteria włączenia badań:

- zdefiniowana stratyfikacja ryzyka u pacjentów
- ograniczenie procedur inwazyjnych do wszczepienia stymulatora serca
- porównanie kontynuacji doustnej koagulacji z terapią pomostową heparynami
- grupy badane >20 osób
- ściśle określone punkty końcowe

Punkty końcowe:

- krwiak łoża stymulatora,

- ciężki krwiak wymagający drenażu/otwarcia,
- incydenty zakrzepowo-zatorowe,
- czas hospitalizacji

Włączone badania:

Sześć badań obejmujących łącznie 629 pacjentów w grupie kontynuującej doustną koagulację i 403 w grupie terapii pomostowej. W czterech badaniach doustnym koagulantem była warfaryna; w dwóch acenokumarol. Dwa badania oceniały LMWH jako terapię pomostową, a cztery LMWH lub heparynę niefrakcjonowaną (UFH).

Interwencja:

Kontynuacja doustnej antykoagulacji (warfaryna lub acenokumarol).

Komparator:

Terapię pomostową LMWH lub UFH rozpoczynano 2-5 dni przed procedurą, po przerwaniu leczenia doustnego. Podawanie heparyn i antykoagulacji doustnej wznawiano w ciągu 24 godzin po zabiegu. Terapia pomostowa była kontynuowana aż do osiągnięcia terapeutycznego zakresu INR.

Wyniki:

Nie było różnicy istotnej statystycznie pomiędzy grupami pod względem występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych (OR=0,48; 95%CI: 0,07; 3,54; p=0,48). W grupie kontynuującej doustną koagulację w porównaniu do grupy pomostowania występowała statystycznie istotnie mniejsze występowanie krwiaków łoży (OR= 0,29; 95%CI: 0,17; 0,49; p<0,00001) i ciężkich krwiaków wymagających drenażu/otwarcia (OR= 0,15; 95%CI: 0,04; 0,54; p=0,004). W badaniach zaobserwowano tendencję dłuższych hospitalizacji w przypadku pacjentów stosujących terapię pomostową. Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki metaanalizy:

Punkt końcowy	Doustna antykoagulacja		Pomostowanie		OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	n	N		
Krwiak łoży	23	629	46	403	0,29 (0,17; 0,49)	<0,00001
Poważny krwiak wymagający drenażu/otwarcia	2	316	11	180	0,15 (0,04; 0,54)	0,004
Epizody zakrzepowo-zatorowe	1	313	2	223	0,48 (0,07; 3,54)	0,48

Wnioski autorów:

U pacjentów poddawanych zabiegom wszczępienia stymulatora serca, u których istnieje wysokie ryzyko incydentu zakrzepowo-zatorowego, kontynuacja doustnej antykoagulacji jest korzystniejsza niż terapia pomostowa heparynami. Wyniki badania sugerują, że podczas takich procedur doustna antykoagulacja może stanowić bezpieczną alternatywę w porównaniu do pomostowania. Wydanie jednoznacznych rekomendacji wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Ghanbari 2012

Celem przeprowadzonego przeglądu była ocena bezpieczeństwa i skuteczności okołozabiegowej terapii pomostowej w porównaniu do nieprzerwanej doustnej antykoagulacji u pacjentów poddawanych wszczępieniu stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora serca.

Metodyka:

Przeprowadzono przegląd medycznych baz danych w celu odnalezienia publikacji dotyczących porównania kontynuacji doustnych antykoagulantów z terapią pomostową heparynami (do 2012). Ograniczono się do publikacji w języku angielskim.

Kryteria włączenia badań:

Do przeglądu włączano badania randomizowane z grupą kontrolną (RCT) oraz badania kohortowe porównujące bezpieczeństwo i skuteczność nieprzerwanej terapii warfaryną w porównaniu to terapii pomostowej z zastosowaniem heparyn. Punkty końcowe obejmowały krwawienia i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Włączone badania:

Do przeglądu włączono 8 badań (5 kohortowych, 3 RCT) obejmujące łącznie 2321 pacjentów. Przeprowadzono analizę jakościową i ilościową.

Interwencja:

Kontynuacja terapii antykoagulacyjnej warfaryną

Komparator:

Terapia pomostowa za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) lub heparyny niefrakcjonowanej (UFH).

Wyniki:

Utrzymanie terapii warfaryną było związane z istotnie niższym ryzykiem pooperacyjnych krwawień w porównaniu do terapii pomostowej z zastosowaniem heparyn (OR= 0,30; 95% CI: 0,18; 0,50; p<0,01). Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych pomiędzy badanymi grupami (OR=0,65; 95% CI: 0,14; 3,02; p=0,58). Przeprowadzono także analizę wpływu projektu badania, rodzaju heparyn (LMWH lub UFH) oraz czasu podania terapii pomostowej na otrzymane wyniki. W badaniach obserwacyjnych terapia warfaryną była korzystniejsza niż pomostowanie (OR=0,28; 95% CI:0,17; 0,49; p<0,01). Jednak podobnych wyników nie obserwowano w badaniach RCT (OR=0,49; 95% CI:0,09; 2,56; p=0,40). Mniejsze ryzyko krwawienia było związane z kontynuacją warfaryny w porównaniu do terapii pomostowej z zastosowaniem UFH (OR=0,29; 95% CI:0,10; 0,91; p<0,01) oraz LMWH (OR=0,24; 95% CI:0,13; 0,45; p<0,01). Także w przypadku różnego czasu podania heparyn terapia warfaryną była związana z mniejszym ryzykiem krwawień. Przy podaniu heparyny ≥ 24 godzin: OR=0,32; 95% CI:0,16; 0,65; p<0,01; <12 godzin po zabiegu: OR=0,22; 95% CI:0,06; 0,82; p=0,02. Terapia warfaryną była także związana z krótszym pobylem w szpitalu w porównaniu do terapii pomostowej (średnia różnica=2,39; 95% CI:2,1; 2,69; p<0,0001).

Wyniki metaanalizy:

Punkt końcowy		Kontynuacja warfaryny		Terapia pomostowa		OR (95% CI)	Wartość p
		n	N	n	N		
Epizody zakrzepowo-zatorowe		0	129	1	208	0,65 (0,14; 3,02)	0,58
Krwawienia ogółem		36	953	79	695	0,30 (0,18; 0,50)	<0,01
Krwawienia	Badania obserwacyjne	27	812	67	597	0,28 (0,17; 0,49)	<0,01
	RCT	9	141	11	98	0,49 (0,09; 0,50)	0,40
Krwawienia	LMWH	26	1134	44	351	0,24 (0,13; 0,45)	<0,01
	UFH	23	707	34	342	0,25 (0,15; 0,43)	<0,01
Krwawienia	≤ 12 h	11	412	36	257	0,22 (0,06; 0,82)	0,02
	≥ 24 h	30	892	42	440	0,29 (0,16; 0,55)	<0,01

Wnioski autorów:

Strategia polegająca na kontynuacji leczenia antykoagulacyjnego za pomocą warfaryny u pacjentów poddawanych wszczępieniu stymulatora lub kardiowertera-defibrylatora serca jest związana z mniejszym ryzykiem okołoperacyjnych krwawień bez jednoczesnego zwiększenia ryzyka incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jest to terapia stanowiąca realną alternatywę dla terapii pomostowej z zastosowaniem heparyn.

Bernard 2012

Celem przeprowadzonego przeglądu była ocena różnych strategii przeciwwakrzepowych pod względem występowania krwawień u pacjentów stosujących przewlekłe terapię przeciwplatekową i/lub antykoagulację doustną i poddawanych zabiegom inwazyjnym i operacjom.

Kryteria włączenia badań:

- Ocena ≥ 1 kohorty z następujących grup: 1) brak terapii, 2) antykoagulacja doustna przerwana lub $INR < 1,5$, 3) kontynuacja antykoagulacji doustnej lub $INR > 1,5$, 4) pojedyncze leczenie przeciwplatek, 5) podwójne leczenie przeciwplatek, 6) terapia pomostowa (LMWH lub UFH)
- Standardowe zdefiniowanie i ocena komplikacji związanych z krwawieniami
- Rutynowy follow-up po wszczęciu stymulatora

Kryteria wykluczenia:

- Niepełne lub niedostępne dane
- Brak właściwego follow-up

Punkty końcowe:

- Krwawienia
- Incydenty zakrzepowo-zatorowe

Włączone badania:

Włączono 13 badań obejmujących łącznie 5978 pacjentów.

Interwencje:

- brak terapii,
- antykoagulacja doustna przerwana lub $INR < 1,5$,
- kontynuacja antykoagulacji doustnej lub $INR > 1,5$,
- pojedyncze leczenie przeciwplatek,
- podwójne leczenie przeciwplatek,
- terapia pomostowa (LMWH lub UFH).

Wyniki:

Najmniej przypadków krwawień zostało zaobserwowanych wśród pacjentów nie przyjmujących terapii przeciwplatekowej i antykoagulacji. Najwięcej natomiast zanotowano u grupie stosującej terapię pomostową. Średnie oszacowane wskaźniki występowania krwawień w grupie bez terapii przeciwplatekowej i antykoagulacji wynosiły 1,0% (95%CI: 0,2; 3,7). Stosując ten wynik jako odniesienie oszacowano ilorazy szans dla pozostałych terapii. Podwójna terapia przeciwplatekowa i terapia pomostowa były związane z największym ryzykiem krwawień, podczas gdy to ryzyko nie było istotnie statystycznie większe w pozostałych grupach. Iloraz szans występowania krwawień dla terapii pomostowej w porównaniu z kontynuacją terapii antykoagulacyjnej wynosił 5,3 (95% CI: 3,4-8,5).

Drobne i poważne krwawienia – wyniki z 11 badań			
Rodzaj leczenia		Drobne krwawienia n/N (%)	Poważne krwawienia n/N (%)
Brak terapii		15/961 (1,5%)	1/961 (0,2%)
Antykoagulacja doustna przerwana lub $INR < 1,5$		22/1044 (2,1%)	2/1044 (0,2%)
Kontynuacja antykoagulacji doustnej lub $INR > 1,5$		24/1079 (2,2%)	5/1079 (0,5%)
Terapia pomostowa (LMWH lub UFH)		50/551 (9,1%)	11/551 (2,0%)
Pojedyncze leczenie przeciwplatek		15/618 (1,6%)	1/618 (0,2%)
Podwójne leczenie przeciwplatek		8/263 (3,0%)	5/263 (1,9%)
Incydenty zakrzepowo-zatorowe – wyniki z 7 badań			
Leczenie	Antykoagulacja doustna przerwana	Kontynuacja antykoagulacji doustnej	Terapia pomostowa (LMWH lub UFH)
n/N (%)	5/977 (0,5%)	2/983 (0,2%)	2/415 (0,5%)
Występowanie krwawień – wyniki z 13 badań			

Leczenie	n/N (%)	OR (95% CI) – w odniesieniu do braku terapii
Brak terapii	33 / 1500 (2,2%)	-
Antykoagulacja doustna przerwana lub INR<1,5	26 / 1044 (2,5%)	1,7 (1,0; 3,1)
Kontynuacja antykoagulacji doustnej lub INR>1,5	34 / 1200 (2,8%)	1,6 (0,9; 2,6)
Pojedyncze leczenie przeciwplatek	45 / 1165 (3,9%)	1,5 (0,9; 2,3)
Podwójne leczenie przeciwplatek	37 / 392 (9,4%)	5,0 (3,0; 8,3)
Terapia pomostowa (LMWH lub UFH)	99 / 677 (14,6%)	8,3; (5,5; 12,9)

Wnioski autorów:

Wszczepienie stymulatora pracy serca u pacjentów stosujących przewlekle terapię przeciwplatekową i/lub antykoagulację zdarza się coraz częściej. Wyniki badania sugerują, w przeciwieństwie do wytycznych postępowania klinicznego, że kontynuacja leczenia antykoagulacyjnego jest korzystniejsza niż terapia pomostowa w kwestii występujących krwawień jako działań niepożądanych. Wydaje się, że ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych nie jest przy tym zwiększone u pacjentów wysokiego ryzyka kontynuujących antykoagulację doustną w porównaniu do pacjentów przerywających leczenie.

5.1.3 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych**Bajkin 2009****Cel badania:**

Celem badania było oszacowanie ryzyka krwotoków oraz komplikacji zakrzepowo-zatorowych podczas ekstrakcji zębów u pacjentów stosujących przewlekle antykoagulację doustną oraz u pacjentów z terapią pomostową (nadroparyna).

Metodyka:

Badanie randomizowane z grupą kontrolną.

Populacja:

Do badania włączono pacjentów stosujących przewlekle doustną antykoagulację, których INR w dniu zabiegu wynosił $\leq 4,0$ oraz którzy wymagali prostej ekstrakcji jednego lub więcej zębów bez uniesienia płyta śluzówkowo-okostnowego.

Pacjenci z chorobami nerek lub wątroby, w ciąży, stosujący leki zaburzające funkcje wątroby lub homeostazę, z przebytymi komplikacjami zakrzepowo-zatorowymi w czasie stosowania doustnej antykoagulacji, z historią poważnych krwotoków towarzyszących ekstrakcji zębów lub z historią trombocytopenii indukowanej przez heparyny byli wyłączeni z badania. Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w poniższej tabeli:

Zmienna	Grupa A (N=109)	Grupa B (N=105)
Płeć (M/K)	66/43	57/48
Średni wiek \pm SD (zakres)	62,1 \pm 11,4 (31-79)	59,6 \pm 11 (22-77)
Średnia liczba ekstrakcji	194	191
Średnia liczba ekstrakcji (zakres)	1,78 (1-5)	1,82 (1-4)
Przyczyna ekstrakcji		
Parodontoza	115	108
Głęboka próchnica	79	83

Interwencja:

Grupa A obejmowała pacjentów otrzymujących doustną antykoagulację przed i po zabiegu. W celu uzyskania miejscowej hemostazy stosowano gąbkę kolagenową, bez uprzedniego szycia rany.

Grupa B obejmowała pacjentów przerywających leczenie doustnymi antykoagulantami i rozpoczynających terapię pomostową LMWH przed zabiegiem. Po ocenie INR doustną antykoagulację przerywano na 3-4 dni przed zabiegiem, aby w dniu zabiegu uzyskać INR<1,5. W przypadku INR>1, 5 w dniu zabiegu, pacjent

czekał dodatkowy dzień na ekstrakcję. W trakcie tego okresu podawano nadroparynę w dawce 0,3-0,6 ml (2850-5700 IU) podskórną raz lub dwa razy dziennie w zależności od masy ciała i ryzyka zakrzepowozatorowego. Terapia pomostowa była rozpoczynana kolejnego dnia po przerwaniu doustnej antykoagulacji i przerywano ją przynajmniej 12 godzin przed zabiegiem, po czym oceniano INR. W dniu zabiegu, wieczorem, pacjenci ponownie rozpoczynali przyjmowanie doustnej antykoagulacji w czasie kolejnego podania LMWH. Po osiągnięciu zakresu terapeutycznego INR terapia pomostowa nie była kontynuowana. W tej grupie nie stosowano miejscowych środków hemostatycznych.

Wszystkie ekstrakcje przeprowadzane były przez jednego chirurga, z minimalnymi urazami bez uniesienia płata śluzówkowo-okostnowego. Do znieczulenia stosowano 3% mepiwakainę w maksymalnej dawce 3,6 ml. Wszyscy pacjenci byli poddawani obserwacji przez 2 godziny po zabiegu. Pacjentów badano 30 minut i 2 godziny po zabiegu oraz pierwszego, drugiego, czwartego i siódmego dnia po zabiegu oraz kontaktowano się z nimi telefonicznie miesiąc po interwencji.

Punkty końcowe:

Krwawienia i incydenty zakrzepowo-zatorowe

Wyniki:

Punkt końcowy	Grupa A (N=109)	Grupa B (N=105)
Średni INR w dniu zabiegu \pm SD (zakres)	2,45 \pm 0,54 (1,68-4,0)	1,26 \pm 0,11 (1,06-1,47)
Średni INR 3-4 days po zabiegu \pm SD (zakres)	-	2,49 \pm 0,6 (1,75-4,1)
Liczba pacjentów z krwawieniem pozabiegowym	8 (7,34%)	5 (4,76%)
Natychmiastowe	6	3
Późne	2+2*	2+1*
Incydent zakrzepowo-zatorowy	0	0

*pacjenci doświadczyli także krwawienia natychmiastowego

Wnioski autorów badania:

Badanie potwierdziło, że zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej, takie jak ekstrakcja zęba, są bezpieczne u pacjentów stosujących antykoagulację z INR<4,0 z zastosowaniem miejscowych środków hemostatycznych. Szycie rany nie jest niezbędne u wszystkich pacjentów. Zdaniem autorów terapia pomostowa nie jest konieczna podczas drobnych zabiegów w obrębie zębów i dziąseł; może jednak odgrywać rolę podczas większych zabiegów chirurgicznych i operacji. Aby wydać jednoznaczne rekomendacji potrzeba jednak dalszych badań.

5.1.4 Wyniki oceny bezpieczeństwa

W ramach odnalezionych dowodów naukowych nie oceniano dodatkowo bezpieczeństwa interwencji.

5.2 *Analiza kliniczna: Unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)*

5.2.1 Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy.

Celem wyszukiwania będzie również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych.

Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Szczegóły przedstawiono w załączniku 10.1. *Strategia wyszukiwania*.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE i EMBASE (via Ovid)
- Cochrane Library

Sprawdzone zostaną również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych
- Strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy dla wnioskowanych substancji stosowanych u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

Tabela 11 Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu - dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum stosowane u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Komentarz
Populacja:	pacjenci z unieruchomioną kończyną dolną w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej)	-	
Interwencja:	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum		
Komparator:	Nie ograniczono	-	
Punkty końcowe:	Punkty końcowe istotne klinicznie	Punkty końcowe nieistotne klinicznie	Na etapie wyszukiwania nie ograniczono
Rodzaj badania:	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym); • badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne nie włączone do przeglądu systematycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia (farmakokinetyka, farmakodynamika). • badania z małą populacją (<50 pacjentów) • publikacja dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączone zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. • Jeśli badania RCT z wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Inne:	<ul style="list-style-type: none"> • badania pełnotekstowe; • jęz. angielski, polski 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w językach innych niż podane w kryteriach włączenia • brak dostępu do publikacji pełnotekstowej 	

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny wraz z metaanalizą *Testroote 2014*. W ramach tej publikacji włączone były wszystkie odnalezione badania pierwotne spełniające wyżej wymienione kryteria kwalifikacji. Co potwierdza, że dobrana strategia cechowała odpowiednią czułość.

5.2.2 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych

Testroote 2014

Celem przeprowadzonego przeglądu była ocena efektywności LMWH w prewencji żyłnej zakrzepicy u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną.

Metodyka:

Autorzy przeszukali bazy medyczne Specialised Register (stworzony przez Cochrane Peripheral Vascular Diseases Group Trials Search Co-ordinator i uaktualniany co tydzień na podstawie MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED) Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) w celu odnalezienia oceniających efektywność LMWH w prewencji żyłnej zakrzepicy u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną. Przeprowadzono analizę jakościową i ilościową.

Kryteria włączenia badań:

- Randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT – ang. *Randomized Clinical Trial*), kontrolowane badania kliniczne (CCT – ang. *Controlled Clinical Trial*)
- Pacjenci powyżej 18 roku życia, z unieruchomioną nogą za pomocą gipsu lub ortozy
- Punkty końcowe
 - pierwszorzędowe: zapadalność na VTE
 - drugorzędowe: śmiertelność, zdarzenia niepożądane (krwawienia, indukowana heparynami trombocytopenia, alergie, inne)

Punkty końcowe:

- pierwszorzędowe: zapadalność na VTE
- drugorzędowe: śmiertelność, zdarzenia niepożądane (krwawienia, indukowana heparynami trombocytopenia, alergie, inne)

Włączone badania:

6 badań RCT: Jorgensen 2002; Kock 1995; Kujath 1993; Lapidus 2007a; Lapidus 2007b; Lassen 2002.

Interwencja:

- tinzaparin (Innohep) – jeden raz dziennie 3.500 anti-Xa IU
- cetoparin (Mono-emborex NM) – jeden raz dziennie 32 mg
- nadroparin (Fraxiparin) – jeden raz dziennie 36 mg
- dalteparin – jeden raz dziennie 5000 j.
- reviparin – jeden raz dziennie 1750 anti-Xa IU

Komparator:

W badaniach w grupie kontrolnej pacjenci nie otrzymywali leczenia bądź też placebo

Wyniki:

Tabela 12 Wyniki metaanalizy dla porównania LMWH vs placebo lub brak leczenia

punkt końcowy lub nazwa podgupy	ilość badań	ilość pacjentów	metoda statystyczna	wynik
DVT: wszyscy pacjenci – bez względu na rodzaj unieruchomienia oraz czy operacja została przeprowadzona	6	1490	OR (M-H, Random, 95% CI)	0,49 (0,34;0,72)
DVT: pacjenci z opatrunkiem gipsowym poniżej kolana, bez znaczenia czy pacjent był operowany czy nie	5	894	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,54 (0,37; 0,80)
PE	3	896	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,20 (0,01; 4,23)
DVT: tylko pacjenci którzy NIE byli operowani	4	788	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,35 (0,19; 0,62)
DVT: tylko pacjenci którzy byli operowani	4	699	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,54 (0,37; 0,80)

punkt końcowy lub nazwa podgupy	ilość badań	ilość pacjentów	metoda statystyczna	wynik
DVT: złamania	5	817	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,53 (0,36; 0,78)
DVT: uszkodzenia tkanek miękkich	5	658	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,39 (0,22; 0,68)
DVT: segment dalszy	5	1208	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,61 (0,42; 0,89)
DVT: segment bliższy	5	1217	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,41 (0,19; 0,91)
objawowe VTE	4	1303	OR (M-H, Fixed, 95% CI)	0,16 (0,05; 0,56)

Pogrubione wyniki były istotne statystycznie.

Wnioski autorów:

Wyniki metaanalizy wskazują, że użycie LMWH istotnie zmniejsza liczbę VTE w czasie kiedy pacjent ma założony gips bądź nosi ortezę. Ze względu na fakt, że DVT może prowadzić do groźnych stanów chorobowych, autorzy przeglądu zalecają stosowanie LMWH przez cały okres unieruchomienia kończyny dolnej.

5.2.3 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych

Odnalezione badania pierwotne spełniające kryteria kwalifikacji przeglądu systematycznego zostały włączone do publikacji *Testroote 2014*. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania wyników poszczególnych badań.

5.2.4 Wyniki oceny bezpieczeństwa

Według przeglądu systematycznego z metaanalizą *Testroote 2014* zdarzenia niepożądane takie jak krwiaki, ostre krwawieni, alergię oraz trombocytopenia były rzadkie. Wyniki metaanalizy wskazują brak istotnych różnic pomiędzy grupą leczoną LMWH, a kontrolną.

5.3 Analiza kliniczna: Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

5.3.1 Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy.

Celem wyszukiwania będzie również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych.

Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Szczegóły przedstawiono w załączniku 10.1. *Strategia wyszukiwania*.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE i EMBASE (via Ovid)

- Cochrane Library

Sprawdzone zostaną również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych
- Strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań z analizy dla wnioskowanych substancji stosowanych w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

Tabela 13 Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu - dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum stosowane w profilaktyce i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia	Komentarz
Populacja:	profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży	-	
Interwencja:	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum		
Komparator:	Nie ograniczono	-	
Punkty końcowe:	Punkty końcowe istotne klinicznie	Punkty końcowe nieistotne klinicznie	Na etapie wyszukiwania nie ograniczono
Rodzaj badania:	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym); • badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne nie włączone do przeglądu systematycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia (farmakokinetyka, farmakodynamika). • badania z małą populacją (<50 pacjentów) • publikacja dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. • Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
Inne:	<ul style="list-style-type: none"> • badania pełnotekstowe; • jęz. angielski, polski 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w językach innych niż podane w kryteriach włączenia • brak dostępu do publikacji pełnotekstowej 	

W wyniku wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny wraz z metaanalizą *Romualdi 2013*. W ramach tej publikacji włączone były wszystkie odnalezione badania pierwotne spełniające wyżej wymienione kryteria kwalifikacji. Co potwierdza, że dobrana strategia cechowała odpowiednią czułość.

5.3.2 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych

Romualdi 2013

Celem przeprowadzonego przeglądu była ocena ryzyka krwawienia oraz nawrotu VTE u ciężarnych kobiet z VTE leczonych lekami przeciwzakrzepowymi.

Metodyka:

Autorzy przeszukali bazy medyczne Medline, Embase w celu odnalezienia badań z ciężarnych pacjentek leczonych na VTE. Przeprowadzono analizę jakościową i ilościową.

Kryteria włączenia badań:

- Randomizowane badania z grupą kontrolną (RCT – ang. *Randomized Clinical Trial*), badanie kohortowe spełniające kryteria:
 - Potwierdzone DVT lub PE (poprzez badanie: USG Dopplera, CT, angiografię, skan płuca) oraz dało objawy podczas ciąży
 - Pacjentki były leczone jednym lub więcej lekiem przeciwzakrzepowym

Kryteria wykluczenia:

- VTE zdiagnozowane przed ciążą
- Pacjenci leczeni byli z innych powodów niż ostre VTE oraz było niemożliwe uzyskanie odrębnych danych dotyczących pacjentów leczonych jedynie na ostre VTE

Włączone badania:

- 3 badania kliniczno-kontrolne (CCS – ang. *case control study*): Aburahma and Boland 1999; Narin 2008; Ulander 2002. Brak RCT.
- 3 publikacje opisujące serie przypadków: Daskalakis 1997; O'Connor 2011; Rodie 2002
- 12 badań kohortowych: Bahlmann 2000; Barillari 2007; Blanco-Molina 2010; Clark 2009; Donnelly 2012; Jacobsen 2003; Mitic 2011; Nelson-Piercy 2011; Parent 2007; Roshani 2011; Rowan 2003; Voke 2007

Interwencja:

- UFH
- LMWH (w tym: dalteparin, nadroparin, enoxaparin, tinzaparin)
- warfaryna

Wyniki:**Tabela 14 Wyniki metaanalizy w publikacji Romualdi 2013**

Punkt końcowy	Metoda statystyczna	Wynik
wszystkie krwawienia przed porodem	WMD (95% CI)	0,0328 (0,0210; 0,0472)
poważne krwawienia przed porodem	WMD (95% CI)	0,0141 (0,0068; 0,0241)
poważne krwawienia podczas pierwszych 24 godzin po porodzie	WMD (95% CI)	0,019 (0,008; 0,036)
poważne krwawienia po pierwszych 24 godzinach po porodzie	WMD (95% CI)	0,012 (0,003; 0,025)
przedporodowe nawracające VTE	WMI (95% CI)	0,0197 (0,0088; 0,0349)
przedporodowe nawracające PE	WMI (95% CI)	0,0130 (0,0060; 0,023)

Wnioski autorów:

Wyniki metaanalizy wskazują na skuteczność leków przeciwzakrzepowych w prewencji nawracających VTE przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Większość zdarzeń niepożądanych miała miejsce podczas pierwszego tygodnia leczenia. Autorzy przeglądu jednakże nie potrafili wskazać optymalnej terapii wśród badań włączonych do przeglądu.

5.3.3 Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie badań pierwotnych

Odnalezione badania pierwotne spełniające kryteria kwalifikacji przeglądu systematycznego zostały włączone do publikacji *Romualdi 2013*. W związku z tym odstąpiono od przedstawiania wyników poszczególnych badań.

5.3.4 Wyniki oceny bezpieczeństwa

W przeglądzie *Romualdi 2013* nie przedstawiono osobno wyników dla bezpieczeństwa. Ocenę bezpieczeństwa dokonano na podstawie wyników metaanalizy, które przedstawiono w 5.3.2 *Wyniki oceny skuteczności klinicznej na podstawie przeglądów systematycznych*.

5.4 Analiza kliniczna: Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

5.4.1 Metodologia analizy klinicznej

Zgodnie z wytycznymi AOTM systematyczne wyszukiwanie pierwotnie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Jeśli zidentyfikowane przeglądy systematyczne oceniono jako wiarygodne, aktualne, zawierające dane na temat bezpieczeństwa w długim okresie obserwacji, stanowiły one podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, badania obserwacyjne, badania typu *case series* (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję zostaną włączone do analizy.

Celem wyszukiwania będzie również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym oraz rekomendacji finansowych.

Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. W procesie wyszukiwania wykorzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Szczegóły przedstawiono w załączniku 10.1. *Strategia wyszukiwania*.

W celu identyfikacji badań przeszukano następujące bazy medyczne:

- MEDLINE i EMBASE (via Ovid)
- Cochrane Library

Sprawdzone zostaną również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych
- Strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych;

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dla wnioskowanych substancji stosowanych w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

Tabela 15 Kryteria włączenia i wyłączenia badań do przeglądu - dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum stosowane w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Komentarz
Populacja:	Pacjenci z krytycznym niedokrwieniem kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)	-	
Interwencja:	dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum		
Komparator:	Nie ograniczono	-	
Punkty końcowe:	Punkty końcowe istotne klinicznie	Punkty końcowe nieistotne klinicznie	Na etapie wyszukiwania nie ograniczono
Rodzaj badania:	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym); • badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne nie włączone do przeglądu systematycznego. 	<ul style="list-style-type: none"> • doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia (farmakokinetyka, farmakodynamika). • badania z małą populacją (<50 pacjentów) • publikacja dostępna wyłącznie w formie abstraktu konferencyjnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. • Jeśli badania RCT z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.

Inne:	<ul style="list-style-type: none"> • badania pełnotekstowe; • jęz. angielski, polski 	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w językach innych niż podane w kryteriach włączenia • brak dostępu do publikacji pełnotekstowej 	
--------------	--	--	--

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono publikacji spełniających wyżej wymienione kryteria.

5.5 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Poniżej, na podstawie ChPL, przedstawiono informacje o bezpieczeństwie ocenianych technologii.

Dalteparinum natricum – produkt leczniczy FRAGMIN

Działania niepożądane zaobserwowane w trakcie badań klinicznych uporządkowano według częstości występowania: Często (>1/100 do <1/10), Niezbyt często (>1/1000 do <1/100), Rzadko (>1/10 000 do <1/1000).

Klasyfikacja układów i narządów	Fragmin (Dalteparinum natricum) - obserwowane w badaniach klinicznych		Fragmin (Dalteparinum natricum) - zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu
	Częstość	Działania niepożądane	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Odwracalna nieimmunologiczna małopłytkowość (typu I), krwotok	immunologiczna małopłytkowość indukowana heparyną (typu II, z towarzyszącymi powikłaniami zakrzepowymi lub bez)
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje alergiczne	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (AspAT, A1AT)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Martwica skóry, przemijające łysienie	martwica skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Podskórny krwiak w miejscu podania, ból w miejscu podania	-
Zaburzenia endokrynologiczne	-	-	hipoaldosteronizm, hiperkaliemia
Zaburzenia układu nerwowego	-	-	krwawienia wewnątrzczaszkowe; niektóre prowadziły do zgonu
Zaburzenia naczyniowe	-	-	krwawienia (do przestrzeni podpajęczynówkowej lub nadtwardówkowej); niektóre prowadziły do zgonu
Zaburzenia żołądka i jelit	-	-	krwawienia do przestrzeni zaotrzewnowej; niektóre prowadziły do zgonu
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	-	krwiak kanału kręgowego

Ryzyko krwawienia zależy od dawki. Większość krwawień jest łagodna. Zgłaszano ciężkie krwawienia, w kilku przypadkach prowadzące do zgonu.

Długotrwałe stosowanie heparyny wiąże się z ryzykiem osteoporozy. Ryzyka osteoporozy nie można wykluczyć, mimo że nie obserwowano go przy stosowaniu dalteparyny.

Enoxaparinum natricum – produkty lecznicze CLEXANE i CLEXANE FORTE

Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Klasyfikacja układów i narządów	Clexane i Clexane forte (Enoxaparinum natricum)	
	Częstość	Działania niepożądane
Profilaktyka u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym chirurgicznym		
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*

	Rzadko	Krwotok zaotrzewnowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytoza**
	Często	Trombocytopenia
Profilaktyka u pacjentów unieruchomionych z powodu ostrych schorzeń		
Zaburzenia naczyniowe	Często	Krwotok*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia
Leczenie DVT, powikłanej bądź niepowikłanej PE		
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Krwotok*
	Niezbyt często	Krwotok wewnątrzczaszkowy, Krwotok zaotrzewnowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Trombocytoza**
	Często	Trombocytopenia
Inne, ważne z punktu widzenia klinicznego, działania niepożądane		
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	reakcje alergiczne
	Rzadko	reakcje anafilaktyczne i (lub) anafilaktyoidalne
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (głównie aminotransferaz)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	pokrzywka, świąd, rumień
	Niezbyt często	wysypka pęcherzowa
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	krwiak w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia***
	Niezbyt często	miejscowe podrażnienie; martwica skóry w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Rzadko	hiperkaliemia
<p>*taki jak: krwiak, wybroczyna poza miejscem wstrzyknięcia, krwiak w ranie, krwimocz, krwotok z nosa, krwotok z przewodu pokarmowego.</p> <p>**zwiększenie liczby płytek krwi > 400 x 10⁹/l</p> <p>***takie jak: obrzęk, krwotok, nadwrażliwość, zapalenie, stwardnienie, ból lub reakcja (BNO) w miejscu wstrzyknięcia</p>		

Działania niepożądane niezauważone w badaniach klinicznych, ale zgłoszone po wprowadzeniu produktu CLEXANE i CLEXANE FORTE do obrotu są definiowane, jako częstość występowania „rzadko” i obejmują:

- przypadki krwiaków śródrzeniowych (lub krwiaków w obrębie kanału kręgowego) przy jednoczesnym stosowaniu enoksaparyny sodowej i wykonaniu znieczulenia rdzeniowo-nadtwardówkowego lub punkcji rdzeniowej. Działania te powodowały różnego stopnia uszkodzenia neurologiczne, w tym także długotrwałe lub nieprzemijające porażenie.
- przypadki trombocytopenii immunoalergicznej z zakrzepicą; w niektórych przypadkach zakrzepica była powikłana zawałem narządu lub niedokrwieniem kończyny.
- zapalenie naczyń skóry, martwica skóry zwykle występująca w miejscu wstrzyknięcia (zjawisko to było zwykle poprzedzone wystąpieniem plamicy lub plam rumieniowych, z obecnością nacieków i towarzyszącą bolesnością). W takim przypadku należy przerwać leczenie enoksaparyną sodową.
- guzki w miejscu wstrzyknięcia (zapalne guzki, niebędące otorbionymi zbiornikami enoksaparyny). Objawy te przemijają po kilku dniach i nie wymagają odstawienia produktu leczniczego.

Nadroparinum calcium – produkty lecznicze FRAXIPARINE i FRAXODI

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (bardzo często: >1/10; często: >1/100 do <1/10; niezbyt często: >1/1000 do <1/100; rzadko: >1/10,000 do <1/1000; bardzo rzadko < 1/10,000)

Klasyfikacja układów i narządów	Fraxiparine (Nadroparinum calcium) i Fraxodi (Nadroparinum calcium)	
	Częstość	Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Krwawienia o różnej lokalizacji (w tym przypadki krwiaków rdzeniowych), częstsze u pacjentów z innymi czynnikami ryzyka
	Rzadko	Małopłytkowość (w tym wywołana przez heparynę), trombocytoza.
	Bardzo rzadko	Eozynofilia, przemijająca po przerwaniu leczenia.
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Reakcje nadwrażliwości (w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje skórne), reakcja rzekomoanafilaktyczna.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Przemijająca hiperkaliemia związana z indukowanym heparyną hamowaniem wydzielania aldosteronu, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwykle przemijające.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Priapizm.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, pokrzywka, rumień, świąd.
	Bardzo rzadko	Martwica skóry, zwykle pojawiająca się w miejscu wstrzyknięcia.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Małe krwiaki w miejscu wstrzyknięcia produktu leczniczego. W niektórych przypadkach mogą pojawić się twarde grudki, które nie świadczą o krystalizacji heparyny i powinny zniknąć po kilku dniach.
	Często	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia.
	Rzadko	Zwapnienie w miejscu wstrzyknięcia. Zwapnienie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej, np. w niektórych przypadkach przewlekłej niewydolności nerek.

6 *Analiza ekonomiczna*

Z uwagi na brak możliwości wskazania komparatora stosowanego w aktualnej praktyce klinicznej finansowanego ze środków publicznych w Polsce dla poszczególnych wskazań (szczegóły dotyczące alternatywnych technologii opisano w rozdziale 2.4 *Komparatory*), przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie znajduje uzasadnienia.

7 Ocena wpływu na budżet płatnika

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dla poszczególnych wskazań, a także danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wpływu na budżet.

8 Podsumowanie

Przedmiot zlecenia

Dnia 18.12.2014 r. pismem znak MZ-PLA-4610-474/ISU/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące wydania opinii Rady Przejrzystości odnośnie zasadności finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Terapia pomostowa, tj. leczenie w okresie okołoperacyjnym, gdy odstawiono VKA, opiera się na włączeniu HDCz i HNF w dawce terapeutycznej lub profilaktycznej w zależności od ryzyka zakrzepowozatorowego i ryzyka krwawienia.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa (ŻChZZ) [ang. Venous Thromboembolism, VTE] manifestuje się klinicznie w postaci zatorowości płucnej (ZP) i zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) [ang. Deep Vein Thrombosis, DVT]. Zapadalność na ŻChZZ wynosi 1-2/1000 osób rocznie. Liczba zachorowań zwiększa się z wiekiem i jest ponad 3-krotnie większa wśród osób w wieku ≥ 65 lat niż wśród młodszych dorosłych w wieku 45-55 lat, a u osób w wieku > 80 lat sięga 5/1000 rocznie. Część czynników ryzyka ma charakter przemijający (np. operacja, uraz, czasowe unieruchomienie w opatrunku gipsowym, ciąża), inne zaś są trwałe (np. wrodzone trombofilie).

Krytyczne niedokrwienie kończyny (KNK, CLI) rozpoznaje się u chorego z przewlekłym niedokrwieniem, gdy występuje ból spoczynkowy, martwica lub owrzodzenie (III/IV okres wg Fontaine'a). Zmiany w tętnicach są spowodowane miażdżycą. Upośledzenie makrokrażenia i spadek ciśnienia perfuzyjnego w kończynach są wynikiem stopniowego postępu miażdżycy, a bardziej gwałtowne zmniejszenie ukrwienia jest spowodowane zakrzepicą na zmianach miażdżycowych.

Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

W niniejszym opracowaniu nie określono komparatora dla ocenianych interwencji. W opracowanej strategii wyszukiwania nie zawężano kryteriów wyszukiwania do określonego komparatora i włączono wszystkie badania, których przedmiotem była terapia dalteparinum natrium, enoxaparinum natrium, nadroparinum calcicum we wnioskowanych wskazaniach.

W opiniach ekspertów, przedstawionych na potrzeby raportu AOTM-DS-434-8/2013, nie wskazano technologii alternatywnych dla terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne.

W przypadku unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub orciezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej i związanym z tym wzrostem ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowozatorowej, Konsultant Krajowy w dziedzinie ortopedii i traumatologii (KK) neguje w swojej opinii potrzebę stosowania leków przeciwzakrzepowych poza wskazaniami przewidzianymi w ChPL, powołując się na aktualne (z 2014 r.) wytyczne kliniczne pt. „Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowozatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu”. Jednocześnie KK nie wskazuje obecnej praktyki klinicznej w ww. wskazaniu.

Piśmiennictwo dotyczące krytycznego niedokrwienia kończyn dolnych wskazuje, że terapią z wyboru jest jak najszybsze leczenie wewnątrznaczyniowe lub operacyjne. Zalecenia dotyczące farmakoterapii odnoszą się jedynie do grupy chorych, u których nie można było wykonać zabiegu rewaskularyzacyjnego lub zabieg taki skończył się niepowodzeniem i wskazują na zastosowanie prostanoidów. Wobec powyższego nie można wskazać technologii alternatywnych dla zastosowania heparyn drobnocząsteczkowych ww wskazaniu: krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze).

W odniesieniu do profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowozatorowej u kobiet w ciąży, odnalezione wytyczne kliniczne rekomendują jedynie zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych, wobec czego niemożliwe było wskazanie komparatora.

Skuteczność kliniczna

Terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

Autorzy włączonego do analizy badania pierwotnego uznali, że terapia pomostowa nie jest konieczna podczas drobnych zabiegów w obrębie zębów i dziąseł; może jednak odgrywać rolę podczas większych zabiegów chirurgicznych i operacji.

Wyniki przeglądów systematycznych sugerują natomiast, że u pacjentów poddawanych zabiegom inwazyjnym lub operacjom, u których zastosowano terapię pomostową okołozabiegowo, istnieje statystycznie większe ryzyko krwawień oraz podobne ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów bez pomostowania. Antykoagulacja pomostowa, szczególnie w dawkach terapeutycznych oraz u pacjentów bez ryzyka zakrzepu poddawanych procedurom medycznym, powinna być unikana w okresie okołozabiegowym. Wyniki badań sugerują także, iż podczas procedur inwazyjnych doustna antykoagulacja może stanowić bezpieczną alternatywę w porównaniu do pomostowania z udziałem heparyn. Należy zwrócić jednak uwagę, że metatabela w podgrupach w przeglądzie Ghanbari 2012 wykazała, że choć w badaniach obserwacyjnych terapia warfaryną była korzystniejsza niż pomostowanie, podobnych wyników nie obserwowano w badaniach RCT. W większości analiz zaznaczono, że ograniczenia metodologiczne nie pozwalają na jednoznaczne wnioski dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii pomostowej i wydanie rekomendacji w tym zakresie wymaga dalszych zadań.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą a wyników Testroote 2014, którego celem była ocena efektywności LMWH w prewencji żyłnej zakrzepicy u pacjentów z unieruchomioną kończyną dolną.

Według wyników uzyskanych na drodze metaanalizy LMWH względem placebo bądź braku leczenia wykazały istotną statystycznie niższą szansę wystąpienia VTE w następujących podgrupach:

- wszyscy pacjenci – bez względu na rodzaj unieruchomienia oraz czy operacja została przeprowadzona
- pacjenci z opatrunkiem gipsowym poniżej kolana, bez znaczenia czy pacjent był operowany czy nie
- tylko pacjenci którzy nie byli operowani
- tylko pacjenci którzy byli operowani
- złamania
- uszkodzenia tkanek miękkich
- segment dalszy
- segment bliższy

Dodatkowo u pacjenci przyjmujący LMWH mieli istotnie statystycznie niższą szansę wystąpienia objawów VTE.

Według autorów przeglądu, ze względu na fakt, że DVT może prowadzić do groźnych stanów chorobowych, należy stosować LMWH przez cały okres unieruchomienia kończyny dolnej.

Profilaktyka i leczeniu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży.

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano przegląd systematyczny z metaanalizą wyników Romualdi 2013, którego celem była ocena ryzyka krwawienia oraz nawrotu VTE u ciężarnych kobiet z VTE leczonych lekami przeciwzakrzepowymi.

Według wyników uzyskanych na drodze metaanalizy leki przeciwzakrzepowe wykazały skuteczność w odniesieniu do takich punktów końcowych jak:

- wszystkie krwawienia przed porodem
- poważne krwawienia przed porodem
- poważne krwawienia podczas pierwszych 24 godzin po porodzie
- poważne krwawienia po pierwszych 24 godzinach po porodzie
- przedporodowe nawracające VTE
- przedporodowe nawracające PE

Według autorów przeglądu, uzyskane wyniki wskazują na skuteczność leków przeciwzakrzepowych w prewencji nawracających VTE przy akceptowalnym poziomie bezpieczeństwa. Większość zdarzeń

niepożądanych miała miejsce podczas pierwszego tygodnia leczenia. Autorzy przeglądu, jednakże nie potrafili wskazać optymalnej terapii wśród badań włączonych do przeglądu.

Krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych – w okresie poprzedzającym hospitalizację, nie dłużej niż 14 dni (dawki lecznicze)

W ramach analizy klinicznej nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z informacjami zawartymi w charakterystykach produktów leczniczych dla ocenianych leków, z zastosowaniem heparyn drobnocząsteczkowych wiąże się ryzyko krwawienia, które zależy od dawki, małopłytkowości, zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych oraz stany w miejscu podania (krwiak, ból).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Z uwagi na brak możliwości wskazania komparatora stosowanego w aktualnej praktyce klinicznej finansowanego ze środków publicznych w Polsce (szczegóły dotyczące alternatywnych technologii opisano w rozdziale 2.4 Komparatory), przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie znajduje uzasadnienia.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych epidemiologicznych dla poszczególnych wskazań, a także danych sprzedażowych dotyczących leków zawierających substancje czynne: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w ocenianych wskazaniach, nie było możliwe przeprowadzenie analizy wpływu na budżet.

Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

Odnaleziono 18 dokumentów dotyczących rekomendacji klinicznych opracowane przez Polskie Towarzystwa Naukowe (9 dokumentów) i różne organizacje międzynarodowe (9 dokumentów).

Rekomendacje włączone do analizy dotyczyły zastosowania substancji czynnych: dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w przypadkach zastosowania terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne, unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej, profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży, krytyczne niedokrwienie kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację.

We wskazaniu dotyczącym stosowania terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne odnaleziono 7 dokumentów w których zaleca się zastosowanie heparyn drobnocząsteczkowych: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012; Konsensus Polski 2009; Scottish Intercollegiate Guidelines Network; Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego – 2012; ESC/EHRA/EAPCI 2009; American College of Chest Physicians, The Thrombosis Interest Group of Canada. Zgodnie z cytowanymi rekomendacjami, dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum są zalecane w terapii pomostowej u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych. ESC/EHRA/EAPCI, Polskie Towarzystwo Kardiologiczne oraz The Thrombosis Interest Group of Canada w swoich rekomendacjach wyrażają wątpliwości czy zasadne jest wprowadzanie okołoperacyjnej terapii pomostowej u pacjentów z niskim ryzykiem wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

We wskazaniu dotyczącym unieruchomienia kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej w 7 dokumentach zaznaczono że zasadne jest zastosowanie heparyn: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, Konsensus Polski 2009, Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu, Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego - 2012, Zawilska K., Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013, National Institute for Health and Care Excellence 2010.

We wskazaniu dotyczącym stosowania heparyn w ramach profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży następujące dokumenty rekomendują powyższe stosowanie: Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012, Konsensus Polski 2009, Polskie Towarzystwo Ginekologiczne 2011, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, European Society of Cardiology, (ESC) 2008; 2014; Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w

charakterystyce produktu leczniczego – 2012; Przegląd Menopauzalny 2010, Zawilska K., American College of Chest Physicians (ACCP 2012), National Institute for Health and Care Excellence, ale nie ma badań dotyczących wskazanej grupy. Większość zaleceń, w tym wytyczne, oparte są na badaniach obserwacyjnych i ekstrapolacji z innych populacji. Istnieje pilna potrzeba odpowiednio zaprojektowanych badań w tej populacji.

We wskazaniu dotyczącym stosowania w krytycznym niedokrwieniu kończyn dolnych w okresie poprzedzającym hospitalizację dopuszcza się stosowanie heparyn drobnocząsteczkowych w następujących dokumentach: Europejskiego Towarzystwa Kardiologiczne – Polska grupa robocza, American College of Chest Physicians, Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease. Należy zwrócić jednakże uwagę na brak pewnych badań. Zwraca się jednak uwagę na kwestię niedostatecznych danych klinicznych uzasadniających powyższe zastosowanie heparyn.

Odnaleziono 8 rekomendacji finansowych. Do analizy włączono 1 rekomendację PBAC, 2 rekomendację SMC, 3 rekomendacje HAS oraz 2 rekomendacje Ontario. Większość prezentowanych rekomendacji finansowych dotyczyło refundacji substancji dalteparinum natricum, enoxaparinum natricum, nadroparinum calcicum w innych wskazaniach niż będące przedmiotem zlecenia MZ. Rekomendacja Ontario 2015 dopuszcza refundowanie Dalteparin sodium i Enoxaparin sodium w terapii pomostowej u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na leczenie operacyjne.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowych dla wnioskowanych substancji czynnych w pozostałych wnioskowanych wskazaniach.

Uwagi dodatkowe

Brak.

9 Piśmiennictwo

Analiza problemu decyzyjnego

Kardiologia Polska 2011	Kardiologia Polska, Grudzień 2011, tom 69, suplement VI
Krzanowski 2002	Marek Krzanowski, Andrzej Cencora, Krytyczne niedokrwienie kończyn - cz. I. Wytyczne TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), http://www.mp.pl/artykuly/13326 , data publikacji 21.10.2002
Medycyna Praktyczna 2002	Medycyna Praktyczna, Krytyczne niedokrwienie kończyn - cz. II. Wytyczne TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), http://www.mp.pl/artykuly/13477
Medycyna Praktyczna	Medycyna Praktyczna, Przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych, http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.2.27.1..html
Polskie wytyczne 2012	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej 2012 http://adst.mp.pl/s/www/zakrzepica/ws_wytyczne_zchzz_2012.pdf
Stanowisko ekspertów	Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego, Acta Angiol Vol. 18, No. 4 pp. 127–147
Stępińska 2012	Stępińska J., Leczenie przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne – od codzienności do sytuacji szczególnych, Przewodnik Lekarza, 1/2012
Szczeklik 2012	Szczeklik A. Interna Szczeklika Podręcznik chorób wewnętrznych 2012, s.522-523
Szczeklik 2013	Gajewski P. (red.) Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2013: 1699-1713.
Torbicki 2008	Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, Bengel F, Brady AJ, Ferreira D, Janssens U, Klepetko W, Mayer E, Remy-Jardin M, Bassand JP; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2008 Sep;29(18):2276-315. http://www.mp.pl/artykuly/42200

Rekomendacje

Rekomendacje kliniczne	
Wytyczne ZChZZ 2012	Polskie wytyczne profilaktyki i leczenia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej Aktualizacja 2012, Medycyna Praktyczna
Konsensus Polski 2009	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej „Konsensus Polski - aktualizacja styczeń 2009”
PTG 2011	Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania heparyny drobnocząsteczkowej – nadroparyny wapniowej (Fraxiparine) w położnictwie ginekologii 2011; Ginekol Pol. 2011, 82, 230-233
Praca zbiorowa 2014	Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w ortopedii i traumatologii narządu ruchu (aktualizacja z dnia 18.02.2014) D Chmielewski, A Górecki, D Kusz, P Małydyk, W Marczyński, W Tomkowski
SIGN 2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Prevention and management of venous thromboembolism. Edinburgh: SIGN; 2010. (SIGN publication no. 122). [cited 10 Dec 2010]. Available from URL: http://www.sign.ac.uk
ESC 2008	Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) A Torbicki, A Perrier, S Konstantinides, G Agnelli, Nazzareno Galie`, Piotr Pruszczyk, Frank Bengel, Adrian J.B. Brady, Daniel Ferreira, Uwe Janssens, Walter Klepetko, Eckhard Mayer, Martine Remy-Jardin, and Jean-Pierre Bassand; European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315 doi:10.1093/eurheartj/ehn310
ESC 2014	2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) Stavros V. Konstantinides* (Chairperson), Adam Torbicki*, Giancarlo Agnelli, Nicolas Danchin (France), David Fitzmaurice (UK), Nazzareno Galie` (Italy), J. Simon R. Gibbs (UK), Menno V. Huisman (The Netherlands), Marc Humbert†(France), Nils Kucher (Switzerland), Irene Lang

	(Austria), Mareike Lankeit (Germany), John Lekakis (Greece), Christoph Maack (Germany), Eckhard Mayer (Germany), Nicolas Meneveau (France), Arnaud Perrier (Switzerland), Piotr Pruszczyk (Poland), Lars H. Rasmussen (Denmark), Thomas H. Schindler (USA), Pavel Svtil (Czech Republic), Anton Vonk Noordegraaf (The Netherlands), Jose Luis Zamorano (Spain), Maurizio Zompatori (Italy) European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehu283
Wytuczne grupy ekspertów LMWH 2012	Stanowisko Grupy Ekspertów, Towarzystw Naukowych i Konsultantów Krajowych w sprawie stosowania heparyn drobnocząsteczkowych we wskazaniach nieujętych w charakterystyce produktu leczniczego – 2012, Acta Angiol Vol. 18, No. 4 pp. 127–147 Copyright © 2012 Via Medica ISSN 1234–950X www.angiologia.pl
Kęsik JJ 2010	Profilaktyka i leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w ciąży Kęsik JJ, Zubilewicz T, Terlecki P, Paluszkiewicz A, Iłżecki M Przegląd Menopauzalny 2010; 4; 275-279
Zawilska K 2010	Zasady profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo- zatorowej u pacjentów hospitalizowanych na oddziałach niezabiegowych Prophylaxis of venous thromboembolism in hospitalized medical patients Krystyna Zawilska Hematologia 2010, tom 1, nr 2, 109–118 Copyright © 2010 Via Medica ISSN 2081–0768
ESC/EHRA/EAPCI 2009	Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). Task Force Members, Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haessler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D; Document Reviewers, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL. Eur Heart J. 2014 Dec 1;35(45):3155-79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu298. Epub 2014 Aug 25.
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2013	Polskie zalecenia dotyczące leczenia antagonistami witaminy K, Polish recommendations for treatment with vitamin K antagonists, Andrzej Mital ¹ , Magdalena Łętowska ² , Krzysztof Chojnowski ³ , Anna Klukowska ⁴ , Jacek Musiał ⁵ , Maria Podolak-Dawidziak ⁶ , Jarosław Peregud-Pogorzelski ⁷ , Jacek Treliński ³ , Anetta Undas ⁸ , Jerzy Windyga ⁹ , Joanna Zdziarska ¹⁰ , Krystyna Zawilska ¹¹ Grupa do spraw Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Journal of Transfusion Medicine 2013, tom 6, nr 2, 41–47 Copyright © 2013 Via Medica ISSN 1689–6017
ESC_PL 2011	Wytuczne dotyczące rozpoznania i leczenia chorób tętnic obwodowych Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne– Grupa robocza europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw rozpoznania i leczenia chorób tętnic obwodowych, Kardiologia Polska, Grudzień 2011, tom 69
ACCP 2012	Perioperative Management of Antithrombotic Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines ; James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; Frederick A. Spencer, MD; Michael Mayr, MD; Amir K. Jaffer, MD, FHM; Mark H. Eckman, MD; Andrew S. Dunn, MD ; and Regina Kunz, MD, MSc (Epi); CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e326S–e350S
ACCP 2012 Peripheral Artery Disease	Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Pablo Alonso-Coello, MD, PhD; Sergi Bellmunt, MD; Catherine McGorrian, MBBCh, BAO; Sonia S. Anand, MD, PhD; Randolph Guzman, MD, RVT; Michael H. Criqui, MD, MPH; Elie A. Akl, MD, MPH, PhD; Per Olav Vandvik, MD, PhD; Maarten G. Lansberg, MD, PhD; Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; and Frederick A. Spencer, MD; CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e669S–e690S
ACCP 2012 pregnancy	VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Shannon M. Bates, MDCM; Ian A. Greer, MD, FCCP; Saskia Middeldorp, MD, PhD; David L. Veenastra, PharmD, PhD; Anne-Marie Prabalos, MD; and Per Olav Vandvik, MD, PhD CHEST 2012; 141(2)(Suppl):e691S–e736S
TIGC 2009	The Thrombosis Interest Group of Canada (TIGC 2009) Perioperative Management of Patients who are Receiving Warfarin or Antiplatelet Therapy
TASC 2007	Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) L. Norgren, a W.R. Hiatt, b J.A. Dormandy, M.R. Nehler, K.A. Harris, and F.G.R. Fowkes on behalf of the TASC II Working Group, Örebro, Sweden and Denver, Colorado doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037 JOURNAL OF VASCULAR SURGERY Volume 45, Number 1, Supplement S; S5A-S67A
NICE 2010	Venous thromboembolism: reducing the risk Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital Issued: January 2010 NICE clinical guideline 92 guidance.nice.org.uk/cg92

Rekomendacje refundacyjne	
PBAC 2010	Fragmin® (dalteparinum natricum) Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
SMC 2011	Fragmin® (dalteparinum natricum) Scottish Medicines Consortium
HAS 2010	Fragmin® (dalteparinum natricum) Haute Autorité De Santé
HAS 2014	Fragmin® (dalteparinum natricum) Haute Autorité De Santé
HAS 2012	Fraxodi®/Fraxiparine® (nadroparinum calcicum) Haute Autorité De Santé
SMC 2009	Clexane® (enoxaparinum natricum) Scottish Medicines Consortium
Onatrio 2015	Telephone Request Service Reimbursement Criteria Exceptional Access Program, Ministry of Health and Long-Term Care; Last updated January, 2015.

Analiza kliniczna

A) terapia pomostowa u pacjentów wymagających czasowego zaprzestania przewlekłego leczenia doustnymi antykoagulantami ze względu na planowane procedury terapeutyczne i diagnostyczne

Bajkin 2009	Bajkin, B. V., Popovic, S. L., and Selakovic, S. D. Randomized, prospective trial comparing bridging therapy using low-molecular-weight heparin with maintenance of oral anticoagulation during extraction of teeth. <i>J Oral Maxillofac. Surg.</i> 67(5), 990-995. 2009.
Bernard 2012	Bernard, M. L., Shotwell, M., Nietert, P. J., and Gold, M. R. Meta-analysis of bleeding complications associated with cardiac rhythm device implantation. <i>Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology</i> 5(3), 468-474. 2012.
Feng 2012	Feng, L., Li, Y., Li, J., and Yu, B. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices: A meta-analysis. <i>Thrombosis and haemostasis</i> 108(6), 1124-1131. 2012.
Ghanbari 2012	Ghanbari, H., Saint, Phard W., Al, Ameri H., Latchamsetty, R., Jongnarngsin, K., Crawford, T., Good, E., Chugh, A., Oral, H., Bogun, F., Morady, F., and Pelosi, F. Meta-analysis of safety and efficacy of uninterrupted warfarin compared to heparin-based bridging therapy during implantation of cardiac rhythm devices (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effects.</i> 1482-1488. 2012.
Siegal 2012	Siegal, D., Yudin, J., Kaatz, S., Douketis, J. D., Lim, W., and Spyropoulos, A. C. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. <i>Circulation</i> 126(13), 1630-1639. 9-25-2012.

B) unieruchomienie kończyny dolnej w opatrunku gipsowym lub ortezie z powodu izolowanych obrażeń kończyny dolnej (przez cały okres unieruchomienia, o ile związane jest to ze wzrostem ryzyka wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej)

Testroote 2014	M. Testroote, W.A.H. Stigter, L. Janssen, H.M.J. Janzing. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-leg immobilization. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2014, Issue 4. Art. No.: CD006681.
----------------	--

C) profilaktyka i leczenie ŻChZZ u kobiet w ciąży

Romualdi 2013	E. Romualdi, F. Dentali, E. Rancan, A. Squizzato, I. Steidl, S. Middeldorp, W. Ageno. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> , 2013 Feb;11(2):270-81.
---------------	---

10 Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania w bazach informacji medycznej

Tabela 16. Wyszukiwanie w bazie Medline via Ovid (data wyszukiwania: 29.12.2014)

Lp	Kweranda	Wyn ki
1	exp dalteparin/ or dalteparine.mp.	787
2	(daltepari* or fragmi* or k 2165 or k2165 or kabi 2165 or low liquemine).ti,ot,ab,kw.	1145
3	1 or 2	1367
4	enoxaparin.mp. or exp enoxaparin/	3986
5	(clexan* or enoxapari* or klexan* or lovenox or lovenox or pk 10169 or pk10169).ti,ot,ab,kw.	3359
6	4 or 5	4123
7	nadroparin.mp. or exp nadroparin/	604
8	(cy 216 or cy 216d or cy216 or cy216d or fraxiparin* or fraxodi or nadroparin* or seleparine or tedegliparin).ti,ot,ab,kw.	664
9	7 or 8	812
10	exp Preoperative Care/	61072
11	exp Perioperative Care/	129077
12	exp Intraoperative Care/	14429
13	exp Postoperative Care/	54206
14	exp Surgical Procedures, Operative/	2508958
15	exp Anticoagulants/ad, tu, ae	79653
16	exp Vitamin K/tu, ad, th, ae	3133
17	exp Warfarin/ad, tu, ae	12261
18	exp Coumarins/ad, tu, ae	18352
19	blood clotting factor 10a/	0
20	(temporar\$ or discontinu\$).mp.	163406
21	management.mp.	870457
22	((anticoagul\$ or anti-coagul\$) adj5 (interrupt\$ or bridg\$ or wean\$ or taper\$ or suspend\$ or suspension or cease\$ or cessat\$ or ceasing or stop or stopping or stops or stopped) adj10 (operat\$ or surger\$ or surgic\$ or procedur\$ or preop\$ or pre-op\$ or periop\$ or peri-op\$)).mp.	248
23	Bridging.mp.	24618
24	or/10-14	2512810
25	or/15-18	84387
26	or/19-23	1045752
27	3 or 6 or 9	5756
28	24 and 25 and 27	1401
29	26 and 28	221
30	pregnancy.mp. or pregnancy/	788344
31	venous thromboembolism.mp. or exp venous thromboembolism/	13766
32	thromboembolism.ti,ot,ab,kw.	25891
33	Critical limb ischemia.mp. or exp critical limb ischemia/	1933
34	(critical and limb and ischemia).ti,ot,ab,kw.	2500
35	exp leg/	57632
36	(leg bones or leg skeleton or lower extremity or lower limb).ti,ot,ab,kw.	44517
37	35 or 36	92171
38	31 or 32	27159
39	30 and 38	2094

40	27 and 39	105
41	37 and 38	1028
42	27 and 41	56
43	33 or 34	2532
44	27 and 43	5
45	limit 29 to ed=20131130-20141230	15

Tabela 17. Wyszukiwanie w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 29.12.2014)

1	exp dalteparin/ or dalteparine.mp.	6326
2	(daltepari* or fragmi* or k 2165 or k2165 or kabi 2165 or low liquemin).ti,ot,ab,kw.	1556
3	1 or 2	6479
4	enoxaparin.mp. or exp enoxaparin/	17263
5	(clexan* or enoxapari* or klexan* or lovenox or lovenox or pk 10169 or pk10169).ti,ot,ab,kw.	5472
6	4 or 5	17349
7	nadroparin.mp. or exp nadroparin/	3939
8	(cy 216 or cy 216d or cy216 or cy216d or fraxiparin* or fraxodi or nadroparin* or seleparine or tedegliparin).ti,ot,ab,kw.	926
9	7 or 8	4002
10	exp Preoperative Care/	23393
11	exp Perioperative Care/	28537
12	exp Intraoperative Care/	8795
13	exp Postoperative Care/	52011
14	exp Surgical Procedures, Operative/	2871438
15	exp Anticoagulants/ad, tu, ae	56855
16	exp Vitamin K/tu, ad, th, ae	959
17	exp Warfarin/ad, tu, ae	10499
18	exp Coumarins/ad, tu, ae	11837
19	blood clotting factor 10a/	6142
20	(temporar\$ or discontinu\$).mp.	169302
21	management.mp.	1336378
22	((anticoagul\$ or anti-coagul\$) adj5 (interrupt\$ or bridg\$ or wean\$ or taper\$ or suspend\$ or suspension or cease\$ or cessat\$ or ceasing or stop or stopping or stops or stopped) adj10 (operat\$ or surger\$ or surgic\$ or procedur\$ or preop\$ or pre-op\$ or periop\$ or peri-op\$)).mp.	422
23	Bridging.mp.	23263
24	or/10-14	2871438
25	or/15-18	57868
26	or/19-23	1515480
27	3 or 6 or 9	21940
28	24 and 25 and 27	3720
29	26 and 28	1203
30	pregnancy.mp. or pregnancy/	459010
31	venous thromboembolism.mp. or exp venous thromboembolism/	90204
32	thromboembolism.ti,ot,ab,kw.	32150
33	Critical limb ischemia.mp. or exp critical limb ischemia/	3338
34	(critical and limb and ischemia).ti,ot,ab,kw.	3830
35	exp leg/	126172
36	(leg bones or leg skeleton or lower extremity or lower limb).ti,ot,ab,kw.	50424

37	35 or 36	156745
38	31 or 32	99719
39	30 and 38	5261
40	27 and 39	816
41	37 and 38	5202
42	27 and 41	510
43	33 or 34	4159
44	27 and 43	35
45	limit 29 to dd=20131130-20141230	59
46	Clinical trial/	791968
47	Randomized controlled trial/	340521
48	Randomization/	61694
49	Single blind procedure/	19139
50	Double blind procedure/	109565
51	Crossover procedure/	40801
52	Placebo/	216753
53	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	105836
54	Rct.tw.	15334
55	Random allocation.tw.	1249
56	Randomly allocated.tw.	19923
57	Allocated randomly.tw.	1841
58	(allocated adj2 random).tw.	520
59	Single blind\$.tw.	13830
60	Double blind\$.tw.	127515
61	((treble or triple) adj blind\$.tw.	379
62	Placebo\$.tw.	188551
63	Prospective study/	263630
64	or/46-63	1322765
65	Case study/	27352
66	Case report.tw.	234575
67	Abstract report/ or letter/	740073
68	or/65-67	996236
69	64 not 68	1287848
70	exp meta analysis/	85535
71	((meta adj analy\$) or metaanalys\$.tw.	89318
72	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	72374
73	or/70-72	165691
74	cancerlit.ab.	650
75	cochrane.ab.	39603
76	embase.ab.	38202
77	(psychlit or psyclit).ab.	949
78	(psychinfo or psycinfo).ab.	9365
79	(cinahl or cinhal).ab.	12133
80	science citation index.ab.	2205
81	bids.ab.	416
82	or/74-81	62628

83	reference lists.ab.	10199
84	bibliograph\$.ab.	13885
85	hand-search\$.ab.	4838
86	manual search\$.ab.	2887
87	relevant journals.ab.	853
88	or/83-87	29284
89	data extraction.ab.	12406
90	selection criteria.ab.	19649
91	89 or 90	30892
92	review.pt.	1826458
93	91 and 92	16271
94	letter.pt.	735581
95	editorial.pt.	431556
96	animal/	837334
97	human/	12498315
98	96 not (96 and 97)	586563
99	or/94-95,98	1744902
100	73 or 82 or 88 or 93	200445
101	100 not 99	193843
102	42 and 101	19
103	42 and 69	141
104	40 and 101	45
105	40 and 69	225

Tabela 18. Wyszukiwanie w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 29.12.2014)

LP	Kwerenda	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Dalteparin] explode all trees	217
#2	daltepari* or fragmi* or k 2165 or k2165 or kabi 2165 or low liquemin	824
#3	#1 or #2	824
#4	MeSH descriptor: [Enoxaparin] explode all trees	630
#5	clezan* or enoxapari* or klexan* or lovenox or lovenox or pk 10169 or pk10169	1505
#6	#4 or #5	1505
#7	MeSH descriptor: [Nadroparin] explode all trees	98
#8	cy 216 or cy 216d or cy216 or cy216d or fraxiparin* or fraxodi or nadroparin* or seleparine or tedegliparin	438
#9	#7 or #8	438
#10	#3 or #6 or #9	2423
#11	MeSH descriptor: [Preoperative Care] explode all trees	5180
#12	MeSH descriptor: [Perioperative Care] explode all trees	10391
#13	MeSH descriptor: [Intraoperative Care] explode all trees	1289
#14	MeSH descriptor: [Anticoagulants] explode all trees	3933
#15	MeSH descriptor: [Vitamin K] explode all trees	379
#16	MeSH descriptor: [Warfarin] explode all trees	1232
#17	MeSH descriptor: [Coumarins] explode all trees	1716
#18	Bridging	765
#19	management	57953
#20	temporar* or discontinu*	21157

#21	#11 or #12 or #13	10391
#22	#14 or #15 or #16 or #17	4856
#23	#18 or #19 or #20	75820
#24	#21 and #22 and #10	26
#25	#24 and #23	7
#26	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5831
#27	MeSH descriptor: [Venous Thromboembolism] explode all trees	420
#28	Thromboembolism	3774
#29	#27 or #28	3774
#30	#26 and #29	23
#31	#30 and #10	5
#32	MeSH descriptor: [Leg] explode all trees	2603
#33	Critical limb ischemia	366
#34	leg bones or leg skeleton or lower extremity or lower limb	5989
#35	#32 or #34	7924
#36	#33 and #10	11
#37	#35 and #29	219
#38	#37 and #10	60