

## ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.0



**RYWAROKSABAN (XARELTO®) W SKOJARZENIU Z KWASEM  
ACETYLOSALICYLOWYM U PACJENTÓW Z CHOROBAŃ WIEŃCOWAŃ  
I ZABURZENIAMI CZYNNOŚCI NEREK ORAZ ZAWAŁEM SERCA  
W WYWIADZIE**



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>5</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
1.1. Cel analizy.....	7
1.2. Uzasadnienie celu analiz .....	9
1.3. Zakres analizy .....	9
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>	<b>10</b>
2.1. Definicja .....	10
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Chorobowość, zapadalność, umieralność.....	11
2.2.2. Obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	14
2.3. Etiologia i patogenez.....	15
2.4. Czynniki ryzyka .....	16
2.5. Diagnostyka .....	17
2.6. Przebieg choroby i rokowanie.....	18
2.7. Metody leczenia .....	21
2.8. Metody oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii.....	24
<b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>	<b>26</b>
<b>4. FINANSOWANIE .....</b>	<b>30</b>
4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny .....	30
4.2. Rekomendacje agencji HTA .....	37
<b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....</b>	<b>40</b>
<b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....</b>	<b>41</b>
6.1. Populacja docelowa .....	41
6.2. Interwencja.....	42
6.3. Komparatory.....	42
6.4. Punkty końcowe .....	44
6.5. Metodyka.....	45
6.6. Podsumowanie.....	46
<b>7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORÓW.....</b>	<b>47</b>
7.1. Rywaroksaban .....	47

7.2. Kwas acetylosalicylowy.....	56
<b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>
<b>9. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>69</b>

## Indeks skrótów

<b>ACC</b>	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne ( <i>American College of Cardiology</i> )
<b>AHA</b>	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>American Heart Association</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ASA</b>	Kwas acetylosalicylowy
<b>CAD</b>	Choroba wieńcowa ( <i>Coronary artery disease</i> )
<b>CABG</b>	Pomostowanie aortalno-wieńcowe ( <i>Coronary artery bypass grafting</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CCS</b>	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>Canadian Cardiovascular Society</i> )
<b>CKD</b>	Przewlekła choroba nerek ( <i>Chronic kidney disease</i> )
<b>CLP</b>	Klopidogrel ( <i>Clopidogrel</i> )
<b>eGFR</b>	Szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej ( <i>Estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>ESC</b>	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne ( <i>European Society of Cardiology</i> )
<b>HAS</b>	Francuska agencja HTA ( <i>High Authority on Health</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ( <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>IRF</b>	Zaburzenia czynności nerek ( <i>Impaired renal function</i> )
<b>MI</b>	Zawał serca ( <i>Myocardial infarction</i> )

- NICE** Brytyjska agencja HTA  
(*National Institute for Health and Clinical Excellence*)
- PBAC** Australijska agencja HTA  
(*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)
- PRSG** Prasugrel
- PCI** Przewłóčna interwencja wieńcowa  
(*Percutaneous coronary interventions*)
- PICO** Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe  
(*Population, Intervention, Comparator, Outcome*)
- RVX** Rywaroksaban  
(*Rivaroxaban*)
- SMC** Szkocka agencja HTA  
(*Scottish Medicines Consortium*)
- TIC** Tikagrelor  
(*Ticagrelor*)

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Xarelto® (rywaroksaban, RVX) stosowanego w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) w profilaktyce wtórnej zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ang. *coronary artery disease*, CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (ang. *impaired renal function*, IRF; eGFR < 60 ml/min) oraz z zawałem serca w wywiadzie (ang. *myocardial infarction*, MI), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi  $\geq 12$  miesięcy.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Xarelto® w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest wskazany do: profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych [1]. Populacja rejestracyjna leku Xarelto jest szeroka i obejmuje nawet 3 mln pacjentów, co oznacza, że objęcie refundacją całej tej populacji byłoby bardzo kosztowne dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Poszukiwano więc populacji węższej, o szczególnie wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych, dla której finansowanie RVX ze środków publicznych wiązałoby się z dużymi korzyściami zdrowotnymi.

Stabilną, wtórną CAD stwierdza się u pacjentów, którzy we wcześniejszym przebiegu CAD doświadczyli wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW), obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe (np. zawał serca, udar mózgu), a także pacjentów, którzy przebyli zabieg rewaskularyzacyjny (np. PCI lub CABG). Są to chorzy będący w dowolnym momencie po zakończeniu podwójnej terapii przeciwplatekowej (DAPT) stosowanej z powodu OZW lub przebytego zabiegu rewaskularyzacji.

Konsekwencją CAD jest zwiększone ryzyko wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia sercowo-naczyniowego m.in. zawału serca czy udaru mózgu, które mogą prowadzić nawet do zgonu. Szczególnym, wysokim ryzykiem obarczone są osoby, które już wcześniej przeszły incydent sercowo-naczyniowy, jakim jest m.in. zawał serca, a także chorzy z obecnością niewydolności nerek. Wobec powyższego populacja docelowa, dla której wnioskuje się o refundację ze środków publicznych, została zawężona względem populacji zarejestrowanej i uwzględnia pacjentów o niezaspokojonych potrzebach medycznych i złym rokowaniu.

CAD jest bardzo częstym schorzeniem występującym w Polsce – szacuje się, że w kraju żyje około 1 mln pacjentów z tą chorobą. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

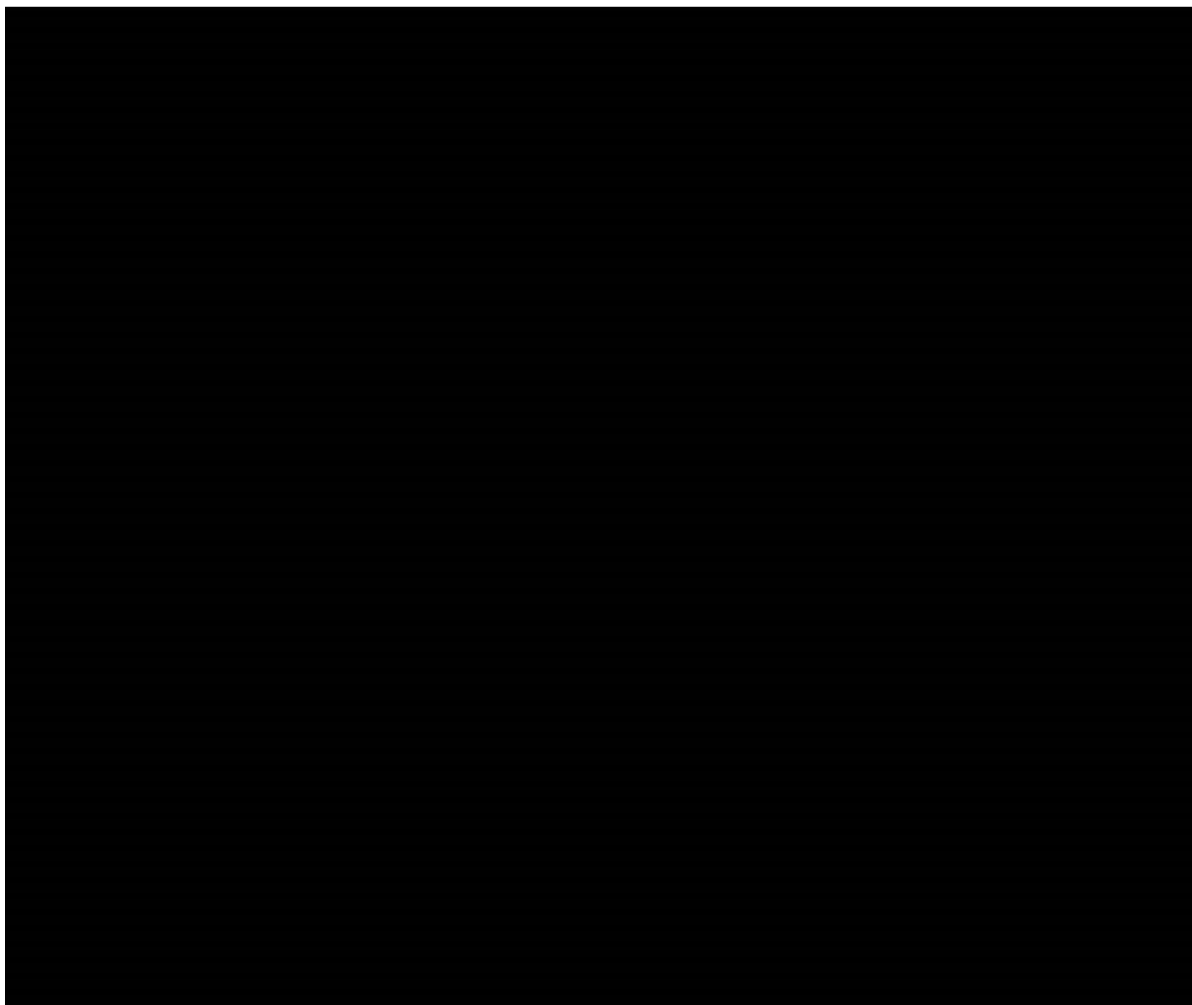
[REDACTED] ([REDACTED], [REDACTED]).

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]



Źródło: oszacowania własne – wynik analizy wpływu na budżet [2]



## 1.2. Uzasadnienie celu analiz

Stosowane obecnie metody leczenia stabilnej CAD to przede wszystkim terapia przeciwplatekowa prowadząca do obniżenia ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Jednak często podkreśla się, że terapia ta nie wpływa w sposób znaczący na obniżenie tzw. rezydualnego ryzyka występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, które definiowane jest jako ryzyko utrzymujące się pomimo zastosowania wszystkich dostępnych metod prewencji. Wyniki badań wskazują, że u pacjentów ze CAD leczonych dostępnymi obecnie opcjami terapeutycznymi, ryzyko to mieści się w zakresie od 3% do 7% na rok. Istotnym obciążeniem pacjentów z ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowym jest występowanie zaburzeń pracy nerek (IRF) i zawał serca (MI) w wywiadzie. W jednej z analiz dotyczących rejestru REACH (uwzględniającego w większości pacjentów hospitalizowanych wcześniej z powodu CAD) wykazano znaczący związek między stopniem ciężkości niewydolności nerek i zwiększonym ryzykiem występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmiertelnością. Dodatkowo autorzy wspomnianej analizy zaznaczają, że pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek stanowią jedną trzecią pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia zakrzepicy w przebiegu miażdżycy. Ciągła obecność ryzyka rezydualnego w leczeniu stabilnej CAD oraz pogorsząca ogólne rokowanie obecność współwystępujących IRF, a także MI w wywiadzie wpływają na niezaspokojone potrzeby pacjentów i konieczność poszukiwania i wprowadzania nowych opcji postępowania w prewencji wtórnej stabilnej CAD. Do jednej z opcji możliwych do stosowania w prewencji wtórnej stabilnej CAD należy terapia polegająca na dodaniu do ASA działającego przeciwzakrzepowo inhibitora czynnika Xa – rywaroksabanu, której wysoką skuteczność wykazano w ramach badania randomizowanego COMPASS [3–8].

## 1.3. Zakres analizy

W analizie problemu decyzyjnego uwzględniono następujące elementy:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego rywaroksabanu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania rywaroksabanu oraz pozostałych opcji terapeutycznych wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. prezentację aktualnej praktyki klinicznej w terapii ocenianego wskazania w Polsce,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać rywaroksaban w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

## 2. Problem zdrowotny

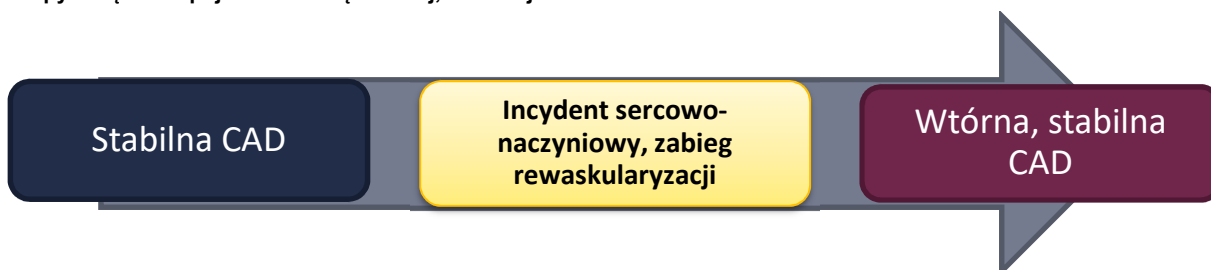
### 2.1. Definicja

**Choroba wieńcowa** (CAD, ang. *coronary artery disease*, inaczej choroba niedokrwienna serca, ang. *ischaemic heart disease*) to stan chorobowy obejmujący niedokrwienie mięśnia sercowego związany ze zmianami w tętnicach wieńcowych. Istotą choroby jest stała nierównowaga między zapotrzebowaniem serca na tlen i energię, a możliwościami ich dostarczenia. Najczęstszą, bo obejmującą ponad 98% przypadków przyczyną CAD, jest miażdżyca tętnic wieńcowych [9, 10].

Stabilną, wtórną CAD stwierdza się u pacjentów, którzy we wcześniejszym przebiegu CAD doświadczyli wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego (OZW), obejmującego zdarzenia sercowo-naczyniowe (np. zawał serca, udar mózgu), a także pacjentów, którzy przebyli zabieg rewaskularyzacyjny (Rysunek 2) [7].

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD–10) stabilną CAD klasyfikuje się do kodu I25 [11].

**Rysunek 2.**  
Etapy związane z pojawieniem się wtórnej, stabilnej CAD



Zaburzenia czynności nerek (IRF, ang. *impaired renal function*) spowodowane są spadkiem filtracji kłębuszkowej (eGFR, ang. *glomerular filtration rate*), który jest najbardziej precyzyjnym wyznacznikiem prawidłowego funkcjonowania nerek. Ten proces zachodzi stopniowo, jednak jest zauważalny nawet w początkowym okresie choroby. Prawidłowe parametry filtracji kłębuszkowej wynoszą około  $130 \pm 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla mężczyzn oraz  $115 \pm 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dla kobiet. Według wytycznych KDIGO (ang. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) z 2012 roku o przewlekłej chorobie nerek (ang. CKD, *chronic kidney disease*) nerek świadczy:

- trwające ponad 3 miesiące obniżenie eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>,
- trwające ponad 3 miesiące uszkodzenie nerek definiowane jako nieprawidłowości czynnościowe lub strukturalne [12, 13].

W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ICD–10) przewlekłą chorobę nerek klasyfikuje się do kodu N18 [11].

## 2.2. Epidemiologia

### 2.2.1. Chorobowość, zapadalność, umieralność

Stabilna CAD jest bardzo różnorodna klinicznie, dlatego ocena chorobowości i zapadalności na nią jest trudna. **Nie odnaleziono danych epidemiologicznych (zapadalność, chorobowość) odnoszących się wyłącznie do CAD.** Odnaleziono natomiast dane związane z chorobą niedokrwienną serca (pojęcie obejmujące wszystkie stany niedokrwienia serca bez względu na jego patomechanizm), w ramach której znaczną większość przypadków stanowi właśnie CAD [9]. Wobec powyższego w niniejszym rozdziale prezentowano wyniki dla populacji szerszej, obejmującej chorobę niedokrwienną serca.

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia choroba niedokrwienna serca była przyczyną ponad 518 tysięcy hospitalizacji (chorobowość szpitalna) w 2016 rok, co stanowiło 46,5% wszystkich przyczyn hospitalizacji [14].

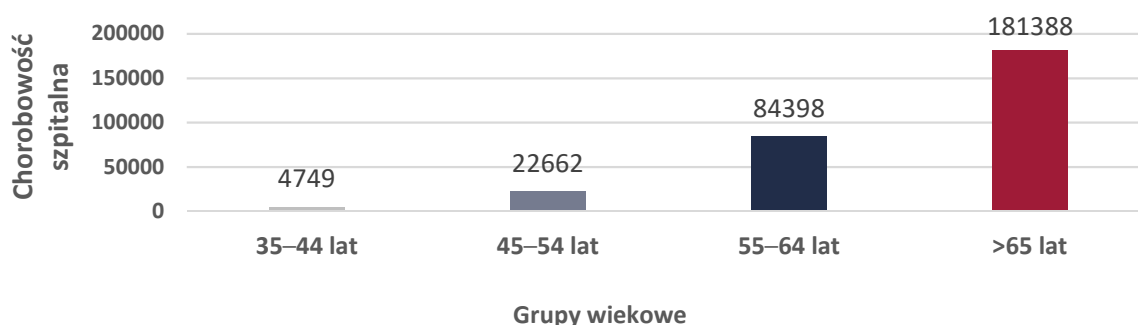
Zgodnie z danymi zgromadzonymi przez organizację *European Heart Network*, w 2015 roku chorobę niedokrwienną serca zdiagnozowano u ponad 354 tysięcy osób w Polsce. Łącznie, w 2015 roku w Polsce było 1 658 563 osób ze zdiagnozowaną chorobą niedokrwienną serca. Choroba dotykała częściej mężczyzn niż kobiety (Tabela 2) [15].

**Tabela 2.**  
**Zapadalność i chorobowość na chorobę niedokrwienną serca w Polsce w 2015 roku [15]**

Parametr epidemiologiczny	Kobiety	Mężczyźni	Ogółem
<b>Zapadalność – liczba chorych</b>	166 604	187 715	354 319
<b>Chorobowość – liczba chorych</b>	712 963	945 600	1 658 563
<b>Chorobowość – wskaźnik standaryzowany</b>	2,13/100 000	3,84/100 000	bd

Chorobowość szpitalna związana z chorobą niedokrwienną serca wzrasta wraz z wiekiem. Wyraźnie wyższa chorobowość w porównaniu z innymi grupami wiekowymi występuje w grupie pacjentów powyżej 65 r.ż. Różnica w chorobowości między grupą pacjentów w wieku ponad 65 lat, a grupą pacjentów w wieku 55–64 lata wynosi prawie 100 tysięcy (Wykres 1) [16].

**Wykres 1.**  
Chorobowość szpitalna z powodu choroby niedokrwiennej serca w zależności od wieku w 2016 roku [16]



Szacuje się, że od 17% do nawet 48% pacjentów z CAD cierpi również na nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek [6, 17]. CAD-REF jest prowadzonym w Niemczech wieloośrodkowym prospektywnym rejestrem, do którego w latach 2008–2011 włączani byli pacjenci z CAD. Zgodnie z danymi z tego rejestru, przewlekła choroba nerek (CKD) niezależnie od stopnia ciężkości występowała u ponad 80% pacjentów z CAD, natomiast CKD z eGFR<60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dotyczyła 30% chorych. Wśród pacjentów z CAD oraz zaburzeniami czynności nerek wcześniej przebyty MI stwierdzono natomiast u 20–53% chorych (Tabela 3) [6, 17].

**Tabela 3.**  
Współwystępowanie CAD, CKD oraz MI w wywiadzie wśród pacjentów z niemieckiego rejestru CAD-REF (2008–2011) [17]

Cecha populacji	Prawidłowa czynność nerek, brak CKD, brak białkomoczu	Zaburzenia czynności nerek			
		CKD 1. stopnia (eGFR≥90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), białkomoczu	CKD 2. stopnia (eGFR 60–89 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	CKD 3. stopnia (eGFR 30–59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	CKD 4–5. stopnia (eGFR<30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> lub dializa)
<b>Pacjenci ogółem</b>	629/3352 (19%)	127/3352 (4%)	1599/3352 (48%)	854/3352 (26%)	143/3352 (4%)
<b>Przebyty MI</b>	214/629 (34%)	26/127 (20%)	848/1599 (53%)	299/854 (35%)	63/143 (44%)
<b>Ogółem</b>	629/629 (100%)	127/127 (100%)	1599/1599 (100%)	854/854 (100%)	143/143 (100%)
<b>CAD</b>					
<b>1 naczynie</b>	197/629 (31%)	45/127 (35%)	384/1599 (24%)	208/854 (24%)	24/143 (17%)
<b>2 naczynia</b>	216/629 (34%)	42/127 (33%)	520/1599 (33%)	243/854 (28%)	39/143 (27%)
<b>3 naczynia</b>	213/629 (34%)	40/127 (31%)	679/1599 (42%)	398/854 (47%)	78/143 (55%)
<b>Główny pień</b>	3/629 (<1%)	0/127 (0%)	16/1599 (1%)	5/854 (1%)	2/143 (1%)

CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); eGFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*)

Prewencja wtórna w przebiegu CAD obejmuje m.in. pacjentów po zdarzeniach sercowo-naczyniowych (np. zawał serca), a także po zabiegach rewaskularyzacji naczyń wieńcowych. W 2016 roku z powodu zawału serca hospitalizowanych było prawie 77 tysięcy pacjentów (chorobowość szpitalna). Z kolei dostępne dane za 2014 rok wskazują, że we wskazanym roku przeprowadzono około 120 tysięcy zabiegów o typie przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, ang. *percutaneous coronary interventions*) i około 13 tysięcy zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG, ang. *coronary artery bypass grafting*, Tabela 4) [16, 18, 19].

**Tabela 4.**

Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca w 2016 roku oraz liczba zabiegów kardiologicznych wykonanych w Polsce w 2014 roku [16, 18, 19]

Incydent lub procedura	Rok	Liczba
Zawał serca*	2016 rok	76 939 pacjentów
Zabieg PCI	2014 rok	126 241 zabiegów
Zabieg CABG	2014 rok	13 412 zabiegów

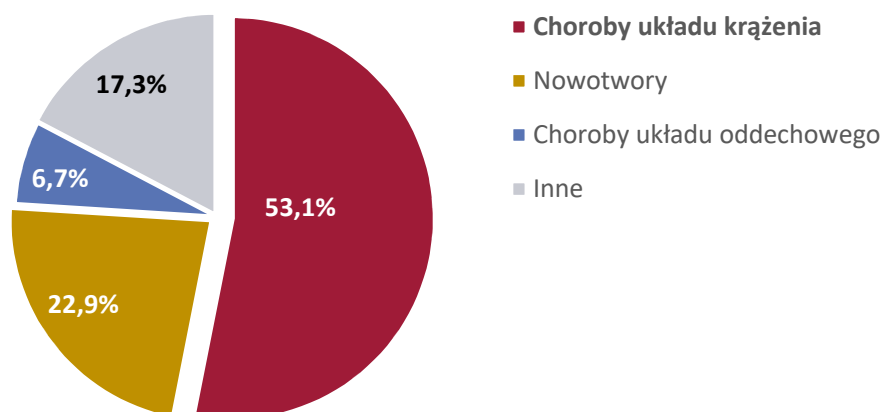
CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*); PCI – przeszskórne interwencje wieńcowe (ang. *percutaneous coronary intervention*)

\* Dotyczy kodu ICD-10: I21–I22 (Ostry zawał serca i ponowny zawał serca „dorzut”)

Choroby układu krążenia, do których należy CAD zajmują czołowe miejsca w statystykach epidemiologicznych. **Choroby układu krążenia stanowią około połowę (53,1%) wszystkich przyczyn zgonów u pacjentów po 65 r.ż. w Polsce (Wykres 2) [20].**

**Wykres 2.**

Przyczyny zgonów pacjentów po 65 r.ż. w Polsce [20]



W 2014 roku odnotowano w Polsce ponad 38 tysięcy zgonów spowodowanych CAD. Zgony z powodu CAD występowały częściej wśród mężczyzn (Tabela 5) [15].

**Tabela 5.**

Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwinną serca w 2014 roku [15]

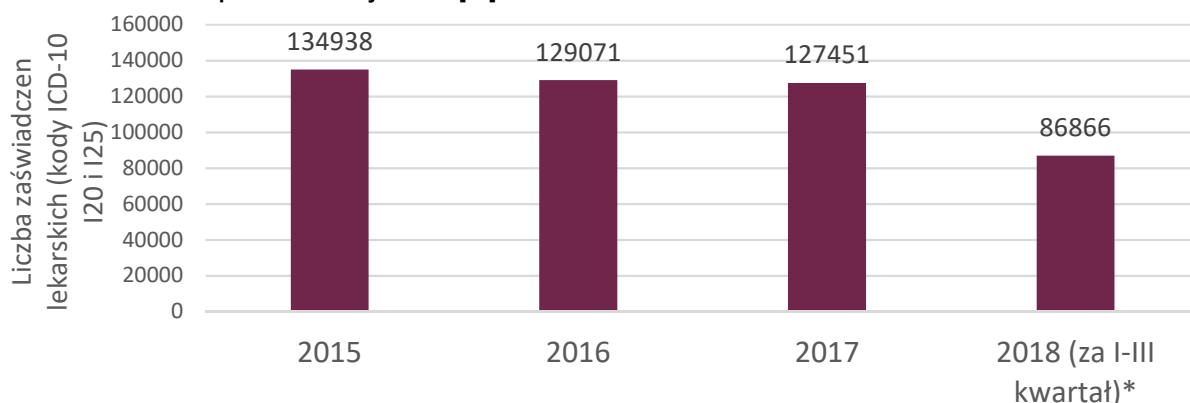
Przyczyna zgonu	Rok	Płeć		Razem
		Kobiety	Mężczyźni	
CAD	2014	17 494	21 044	38 538

[Redacted Table]

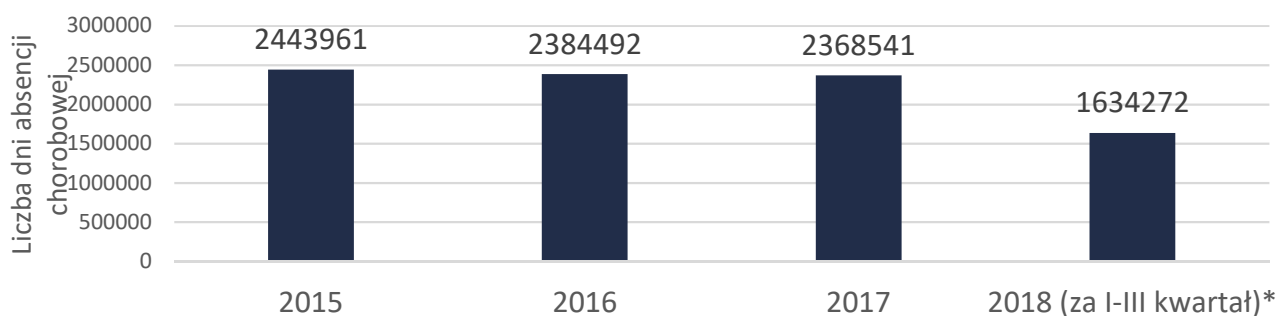
### 2.2.2. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Stabilna CAD wpływa także na koszty pośrednie związane ze zwiększoną absencją osób chorych na CAD. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych (ZUS) w 2017 roku, CAD obejmująca kody ICD-10 I20 (dławica bolesna) oraz ICD-10 I25 (przewlekła choroba niedokrwienna serca) były powodem wydania około 127 tys. zaświadczeń lekarskich związanych z absencją chorobową, co przełożyło się na łączną liczbę około 2,4 mln dni absencji chorobowej (Wykres 3, Wykres 4) [21].

**Wykres 3.**  
Liczba zaświadczeń lekarskich wydanych z tytułu absencji chorobowej w ramach kodów ICD-10 I20 i I25 wydanych w latach 2015–2018\* na podstawie danych ZUS [21]



\*Dostępne dane obejmują tylko I-III kwartał 2018 roku.

**Wykres 4.****Liczba dni absencji chorobowej dla kodów ICD-10 I20 i I25 wydanych w latach 2015–2018\* na podstawie danych ZUS [21]**

\*Dostępne dane obejmują tylko I-III kwartał 2018 roku.

**2.3. Etiologia i patogeneza**

U podstaw rozwoju CAD stoją najczęściej zmiany miażdżycowe. Miażdżycy (arterioskleroza) to przewlekły proces zapalny śródbłonna naczyń tętniczych, w wyniku którego powstają charakterystyczne zmiany nazywane blaszkami miażdżycowymi. Zasadniczą rolę w powstawaniu blaszek miażdżycowych pełnią czynniki uszkodzające śródbłonek, do których należą: cholesterol, nadciśnienie tętnicze, palenie papierosów i cukrzyca. Proces powstawania miażdżycy jest długotrwały i charakteryzuje się etapowością (Rysunek 3):

- Za etap rozpoczęcia procesu uznaje się uszkodzenie śródbłonna, będące następstwem ekspozycji na czynniki zewnętrzne, w tym czynniki chemiczne (np. zwiększony poziom cholesterolu we krwi) lub mechaniczne (np. nadciśnienie tętnicze).
- W wyniku uszkodzenia śródbłonna zwiększa się jego przepuszczalność i do jego wnętrza napływają różne substancje m.in. lipoproteiny krwi osocza, które wpływają na migrację i rozrost miocytów (komórek mięśniowych).
- Ponadto, w miejscu uszkodzenia śródbłonna dochodzi do zwiększonego przylegania i agregacji płytek krwi, uwalniających szereg substancji, w tym płytkowy czynnik wzrostu. Nasila on dalszą agregację płytek oraz migrację i rozrost miocytów, które gromadzą w swoim wnętrzu cholesterol.
- Przy nadmiernym przeładowaniu, miocyty pękają i cholesterol wydostaje się do przestrzeni międzykomórkowej. Uwolniony cholesterol, otoczony włóknami tkanki łącznej, tworzy blaszkę. Blaszkę miażdżycową są stałym miejscem przylegania płytek krwi i tworzenia zakrzepu, który może doprowadzić do zamknięcia światła tętnicy. Blaszkę miażdżycową może także pęknąć, co doprowadza do powstawania zakrzepu, a w dalszym etapie do całkowitego zamknięcia światła naczynia i niedotlenienia struktur, do których doprowadzana jest krew (w przypadku naczyń wieńcowych powikłaniem będzie zawał serca) [22, 23].

**Rysunek 3.**  
**Etapy powstawania blaszki miażdżycowej opracowanie własne na podstawie [24]**



Istnieje szereg czynników nasilających procesy miażdżycowe, w tym tworzenie i rozwój blaszki miażdżycowej. Jednym z nich są zaburzenia funkcjonowania nerek, które mogą być spowodowane nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą lub zwężeniem tętnicy nerkowej. Dysfunkcja nerek powoduje znacznie szybszy rozwój miażdżycy ze względu na zwiększoną produkcję czynników aterogennych (miażdżycowych), białkomocz, zwiększoną aktywność prozapalną (wzrost białka C-reaktywnego), duże stężenie produktów oksydacji białek oraz upośledzoną produkcję tlenu azotu. W konsekwencji u pacjentów obciążonych chorobami nerek blaszki miażdżycowe są znacznie grubsze i bardziej zwapniałe [7, 12].

## 2.4. Czynniki ryzyka

Miażdżycy, a także będące jej następstwem choroby sercowo-naczyniowe, są konsekwencją współdziałania wielu czynników genetycznych i środowiskowych. Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, w tym CAD, podlegają ogólnemu rozróżnieniu na czynniki modyfikowalne i niemodyfikowalne (Rysunek 4) [25].

**Rysunek 4.**  
**Czynniki ryzyka wystąpienia CAD [25]**



Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że niektóre subpopulacje pacjentów ze stabilną CAD są obciążone szczególnie dużym ryzykiem występowania zdarzeń-sercowo naczyniowych. Dotyczy to szczególnie pacjentów z:

- **przewlekłą chorobą nerek (CKD),**
- **przebytym zawałem serca (MI),**



- cukrzycą,
- niewydolnością serca,
- dyslipidemią,
- po zabiegu pomostowania,
- z chorobą wielonaczyniową [26–29].

Najczęściej takich pacjentów określa się mianem grupy wysokiego ryzyka („*high risk*”) [26–29].

Według wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2016 roku bardzo wysokie ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy m.in. pacjentów po przebytych ostrym zawałem serca lub z ciężką CKD (GFR<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Wysokim ryzykiem obarczeni są natomiast m.in. pacjenci z umiarkowaną CKD (GFR 30– 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [30].

## 2.5. Diagnostyka

Rozpoznanie stabilnej CAD w dużej mierze opiera się na dokładnym wywiadzie lekarskim (opis objawów, historia występowania chorób w rodzinie). W diagnostyce stabilnej CAD duży nacisk kładzie się na kliniczną ocenę prawdopodobieństwa wystąpienia choroby przed jakimkolwiek testem diagnostycznym (PTP, ang. *pre-test probability*). Prawdopodobieństwo to ma podstawowe kryterium przy wyborze dalszej strategii postępowania. Głównymi wyznacznikami PTP są: wiek, płeć i charakter objawów klinicznych. Przeprowadzenie badań przedmiotowych u pacjenta z podejrzeniem stabilnej CAD jest istotne w celu stwierdzenia występowania niedokrwistości, nadciśnienia tętniczego, wad zastawkowych serca, kardiomiopatii przerostowej serca, zaburzeń rytmu serca. Badania przedmiotowe oraz nieinwazyjne badania obrazowe przeprowadza się w celu potwierdzenia diagnozy, wykluczenia rozpoznań alternatywnych, a także ustalenia jak zaawansowane są zmiany chorobowe. Ważnym elementem diagnostyki jest także określenie wskaźnika masy ciała oraz poszukiwania cech choroby naczyń poza naczyniami wieńcowymi [7, 31].

Ze względu na istotny wpływ stanu nerek na rozwój CAD, u pacjentów zaleca się także wykonanie oceny czynności nerek za pomocą przybliżonej oceny filtracji kłębuszkowej [7].

Podstawowe badania u pacjentów z podejrzeniem stabilnej CAD przedstawiono poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
**Badania biochemiczne i obrazowe przeprowadzane w ramach diagnostyki stabilnej CAD [7, 31]**

Typ badań	Opis
<b>Badania nieinwazyjne</b>	
<b>Biochemiczne</b>	TAK: badania krwi
<b>Badanie elektrokardiograficzne (EKG)</b>	TAK (u pacjentów z LVEF < 50% zalecenie badań obrazowych)

Typ badań	Opis
<b>Badanie echokardiograficzne</b>	TAK (szczególnie przydatna przy objawach przedmiotowych i podmiotowych niewydolności serca)
<b>SPECT</b>	TAK: Po obciążeniu wysiłkiem lub po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym
<b>PET</b>	TAK: Po obciążeniu wysiłkiem lub po obciążeniu lekiem naczyniorozkurczowym
<b>CTA tętnic wieńcowych</b>	x
<b>MRI</b>	TAK
<b>Badania inwazyjne</b>	
<b>Klasyczna koronografia</b>	TAK

CTA – angiografia tomografii komputerowej (ang. *single photon angiography*); LVEF – frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*); MRI – rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*); PET – pozytronowa tomografia emisyjna (ang. *positron emission tomography*); SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (ang. *single photon computed tomography*)

## 2.6. Przebieg choroby i rokowanie

W przypadku CAD długotrwały proces miażdżycowy i związane z nim zamykanie światła naczyń tętniczych (stabilna choroba) może doprowadzić do tzw. ostrych zespołów wieńcowych (OZW), charakteryzujących się wystąpieniem zdarzenia sercowego jak zawał serca lub udar niedokrwienny, których częstym następstwem jest zgon [7, 32].

Przebieg CAD jest nieprzewidywalny i zmienia się w zależności od lokalizacji zmian chorobowych oraz dodatkowych czynników, czego wyrazem jest różnorodność dolegliwości. Typowym i jednym z najczęstszych objawów CAD jest stabilna dławica piersiowa, którą charakteryzuje ból o 3 cechach:

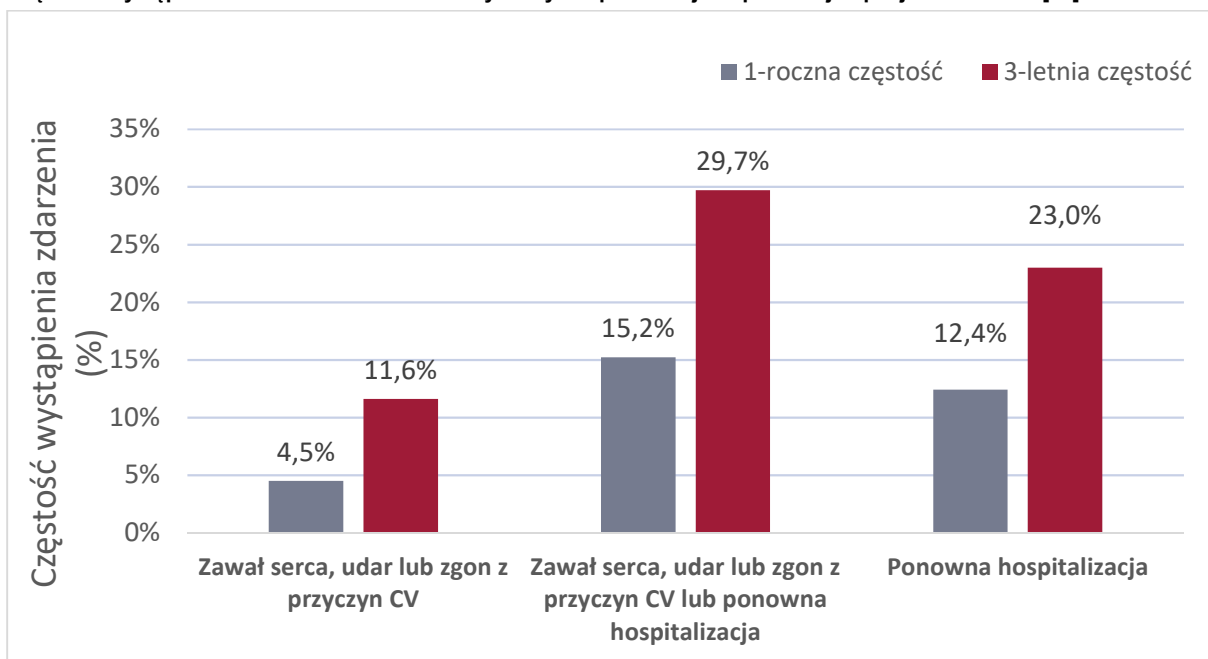
- lokalizacja bólu zwykle za mostkiem (możliwe promieniowanie do szyi, żuchwy, lewej ręki, ramion); rzadziej zlokalizowany w nadbrzuszu),
- ból trwający kilkadziesiąt sekund do kilku minut, wywołany przez wysiłek lub stres emocjonalny,
- ból ustępuje po odpoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny [33].

Innymi, rzadziej występującymi objawami stabilnej CAD są:

- sercowy zespół X (charakteryzuje się dolegliwościami bólowymi i jednocześnie prawidłowym obrazem tętnic wieńcowych),
- dławica związana z mostkami mięśniowymi nad tętnicami wieńcowymi (charakteryzuje się zwięzieniem światła tętnicy w czasie skurczu mięśnia sercowego) [33, 34].

Konsekwencją występowania stabilnej CAD jest zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu, które mogą prowadzić do zgonu. Wyniki międzynarodowego rejestru REACH pacjentów hospitalizowanych z powodu CAD wskazują, że roczne ryzyko zawału serca, udaru mózgu lub zgonu wynosi około 4,5%, natomiast roczne ryzyko ponownej hospitalizacji oszacowano na 12,4%, natomiast 3-letnie ryzyko wynosi odpowiednio 11,6% oraz 23% (Wykres 5) [35].

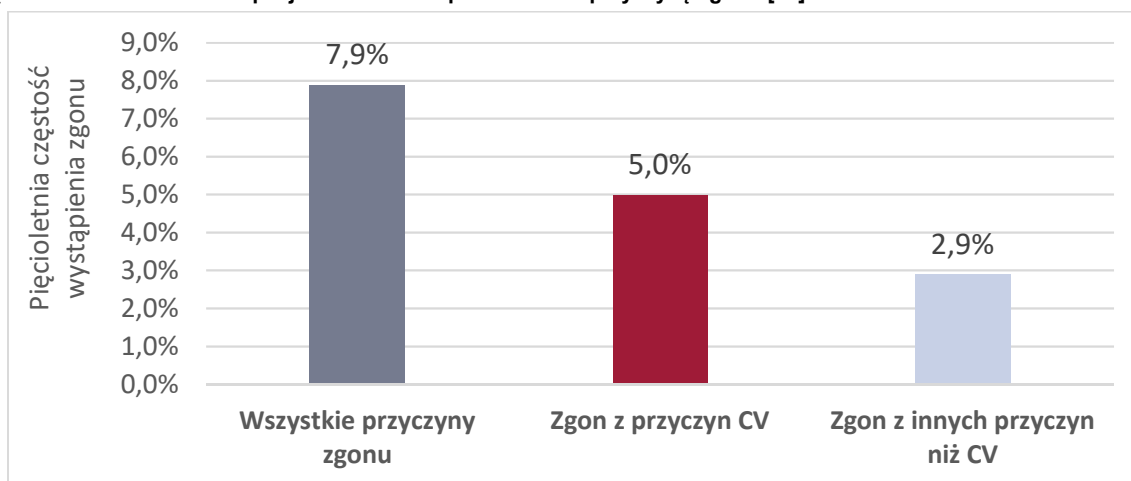
**Wykres 5.**  
Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i ponownej hospitalizacji u pacjentów z CAD [35]



Dane dla 1-roczej częstości dostępne dla 38 602 pacjentów, a dla 3-letniej częstości dla 28 472 pacjentów

CAD jest uważana za główną przyczynę zgonów na świecie. Przewiduje się, że schorzenie to będzie także wiodącą przyczyną zgonów w ciągu następnych 20 lat ze względu na starzenie się społeczeństw i zwiększone *rozpowszechnienie* czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, otyłość i cukrzyca. Wyniki pochodzące z rejestru CLARIFY wskazują, że u pacjentów z CAD 5-letnia śmiertelność ogólna wynosi 8%, w tym aż 5% to zgony z powodu chorób sercowo-naczyniowych (Wykres 6) [36].

**Wykres 6.**  
Pięcioletnia śmiertelność u pacjentów z CAD z podziałem na przyczynę zgonu [36]

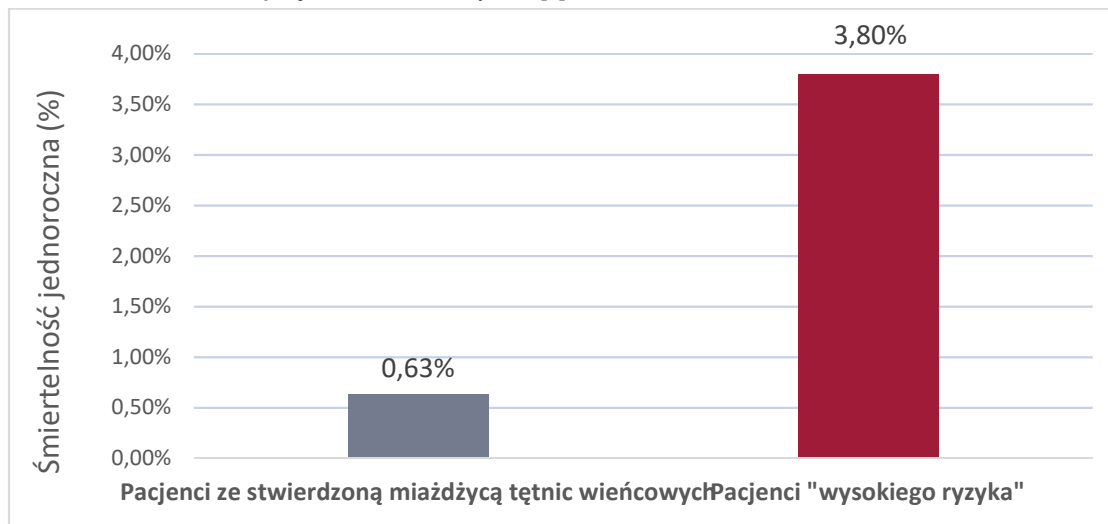


CV – sercowo-naczyniowy (ang. *cardiovascular*)

Rokowanie w stabilnej CAD zależy od wyjściowej charakterystyki klinicznej, anatomicznej i czynnościowej pacjenta. W grupie wysokiego ryzyka (**przeżyty zawał serca**, współwystępująca choroba tętnic obwodowych, cukrzyca) roczna śmiertelność wynosić może nawet 3,8%, podczas, gdy

u pacjentów ze stwierdzonymi blaszkami miażdżycowymi, które nie powodują zwężenia tętnic wynosi ona zaledwie 0,63% (Wykres 7) [7].

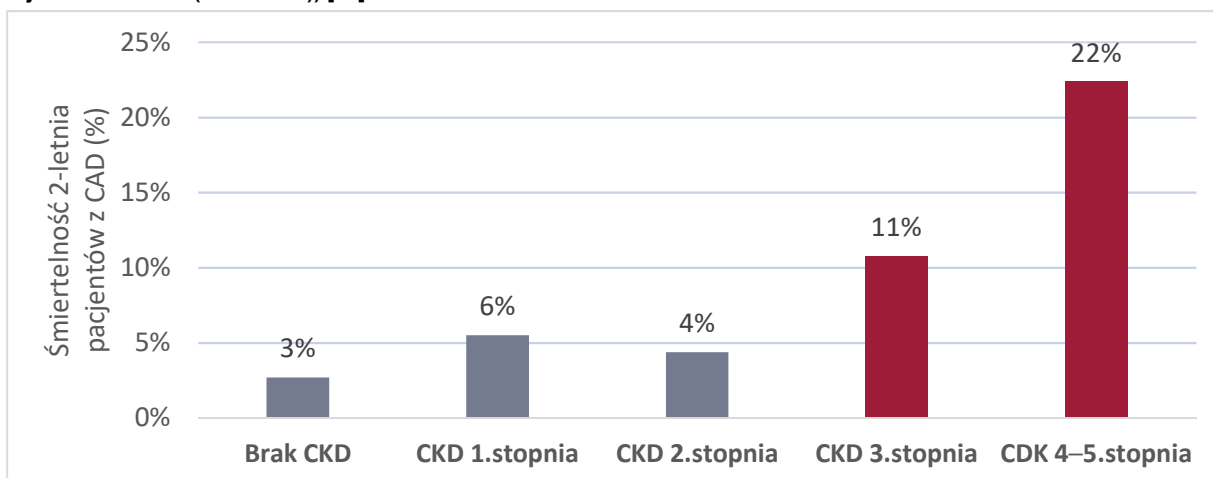
**Wykres 7.**  
**Śmiertelność 1-rocza wśród pacjentów ze stabilną CAD [7]**



\*Grupa „wysokiego ryzyka” obejmuje pacjentów po przebytych zawałach serca lub z współwystępującą chorobą tętnic obwodowych jak również pacjentów z cukrzycą.

U osób po przebytych zawałach serca ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (ponowny zawał serca, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) jest o co najmniej 30% wyższe niż w populacji ogólnej zarówno w okresie 1–3 lat jak i 3–5 lat po zawałach. W badaniu Kern 2016 u 27% pacjentów po zawałach serca odnotowano kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon, hospitalizacja z powodu zawału serca, hospitalizacja z powodu udaru). Spośród pacjentów po zawałach serca, u których występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka (choroba nerek, cukrzyca, oraz wystąpienie dodatkowego zawału serca) zdarzenie sercowo-naczyniowe odnotowywano nawet u 60% pacjentów. W tym samym badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę między pacjentami po zawałach serca oraz pacjentami bez zawału serca odnośnie do ryzyka wystąpienia kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (HR = 1,87 [1,60; 2,19],  $p < 0,001$ ) [37, 38].

Dane z jednej z publikacji do rejestru REACH wskazują, że nawet jedna trzecia osób, u których występuje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych ma umiarkowaną lub ciężką niewydolność nerek. Ponadto w omawianej publikacji wskazano, że ciężka niewydolność nerek wpływa na zwiększoną śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny, a także na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych [8]. Zgodnie z danymi z niemieckiego rejestru CAD-REF śmiertelność 2-letnia pacjentów z CAD jest znacznie wyższa wśród pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do chorych z prawidłową funkcją nerek. Współczynnik śmiertelności był 8-krotnie wyższy u pacjentów z CAD oraz CKD 4–5. stopnia w porównaniu do chorych bez CKD (Wykres 8) [17].

**Wykres 8.****Śmiertelność 2-letnia wśród pacjentów z CAD oraz prawidłową lub zaburzoną czynnością nerek (dane z niemieckiego rejestru CAD-REF (2008–2011)) [17]**

CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); eGFR – wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*).  
 CDK 1. stopnia: eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, białkomoc; CKD 2. stopnia: eGFR 60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; CKD 3. stopnia: eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  
 CKD 4–5 stopnia: eGFR<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Z uwagi na przewlekły charakter, stabilna CAD pogarsza jakość życia pacjentów. Niewątpliwie jest to choroba, która poprzez objawy upośledza sfery życia związane z aktywnością fizyczną, pracą czy spędzaniem wolnego czasu. Ponadto może przyczyniać się do pojawiania się niepokoju i depresji. Wyniki badań wskazują, że niewielkie lub poważne objawy depresji występują u 30% do 45% starszych pacjentów ze stabilną CAD po przeprowadzonym zabiegu wieńcowym [39–41]. Ponadto CAD może mieć bardzo duży wpływ na samopoczucie pacjenta i jego nawyki życiowe. W dużym badaniu populacyjnym przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii porównywano długookresowe samopoczucie (okres 6 lat) pacjentów z CAD z samopoczuciem pacjentów bez CAD. Wyniki badania wykazały, że jakość życia znacząco obniża się u osób z CAD. Dodatkowo wykazano, że pogorszenie jakości życia jest wyższe wśród osób starszych i wśród mężczyzn [42].

## 2.7. Metody leczenia

Celem leczenia pacjentów z rozpoznaniem stabilnej CAD jest złagodzenie objawów i zapobieganie przyszłym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (np. zawał serca, udar lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej). Systemowe leczenie stabilnej CAD obejmuje:

- modyfikację stylu życia (np. zaprzestanie palenia tytoniu, regularne ćwiczenia fizyczne),
- edukację pacjentów,
- kontrolę czynników ryzyka choroby (np. cukrzyca, otyłość, nadciśnienie i dyslipidemię),
- zabiegi rewaskularyzacyjne,
- farmakoterapię [7, 32].

Zabiegi rewaskularyzacyjne, których celem jest poszerzenie i udrożnienie zwężonych naczyń krwionośnych przeprowadzane są u pacjentów ze stabilną CAD należących do grupy wysokiego ryzyka lub u pacjentów z chorobą, której objawy nie są kontrolowane podczas leczenia farmakologicznego.

Stosowanymi metodami rewaskularyzacyjnymi u pacjentów z CAD są przezskórna interwencja wieńcowa (PCI, ang. *percutaneous coronary intervention*) lub pomostowanie tętnic wieńcowych (CABG, ang. *coronary artery bypass-grafting*). Obie metody rewaskularyzacji są uważane za równie skuteczne, ale występują pewne preferencje w ich stosowaniu. U chorych bez cukrzycy, z chorobą jedno- lub dwunaczyniową preferuje się zabieg PCI, u chorych z cukrzycą i chorobą wielonaczyniową preferuje się CABG [7, 43].

W ramach terapii stabilnej CAD wyróżnia się leki, które mają za zadanie zredukować objawy (głównie dławicę piersiową) oraz zapobiegać niekorzystnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym (Tabela 8). Leki mogą być stosowane zarówno w prewencji pierwotnej (przed wystąpieniem zdarzenia sercowo-naczyniowego, zabiegiem rewaskularyzacji), jak i w prewencji wtórnej (po zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub po zabiegu rewaskularyzacji). Szczególną uwagę należy zwrócić dobierając terapię pacjentom z zaburzeniami czynności nerek.

Podstawą terapii obejmującej prewencję incydentów sercowo-naczyniowych jest leczenie przeciwplatek, standardowo polegające na codziennym przyjmowaniu małych dawek kwasu acetylosalicylowego (ASA) [7, 32]. Stosowanie ASA zmniejsza ryzyko istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych z 8,2% do 6,7% na rok, jednak ryzyko to nadal pozostaje znaczące. W ostatnich latach prowadzono badania ukierunkowane na możliwość intensyfikacji terapii poprzez dodanie do ASA innych leków przeciwplatekowych lub przeciwzakrzepowych, jednak nie uzyskano jednoznacznych wyników, gdyż oceniane połączenia leków cechowały się pogorszeniem profilu bezpieczeństwa i negatywnym wpływem na częstość występowania krwawień. Z tego względu standardem postępowania nadal pozostaje ASA [44].

W sierpniu 2018 roku w Unii Europejskiej zarejestrowano terapię skojarzoną, obejmującą dodanie do ASA leku przeciwzakrzepowego – rywaroksabanu (Xarelto®) [1], z przeznaczeniem do stosowania w profilaktyce zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ang. *coronary artery disease*, CAD) lub objawową chorobą tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD), obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiennej.

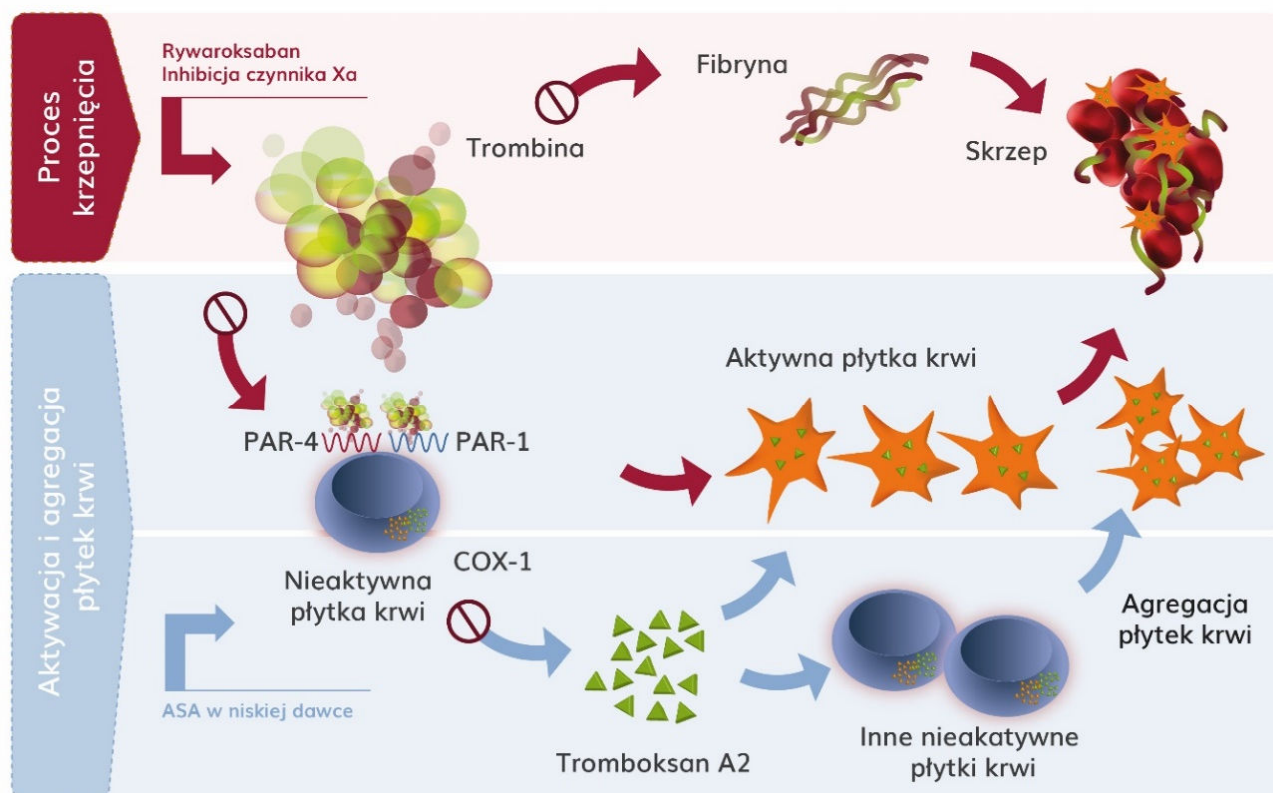
Mechanizm działania rywaroksabanu polega na inhibicji czynnika Xa. Poprzez bardzo selektywne oddziaływanie na czynnik Xa blokuje on przekształcenie protrombiny w trombinę, a w efekcie do powstania skrzepu. Zastosowanie RVX w skojarzeniu z terapią przeciwplatekową (ASA) jest zatem ukierunkowane zarówno na czynniki krzepnięcia krwi, jak i na szlak agregacji płytek krwi, co pozwala na uzyskanie lepszych efektów terapeutycznych (Rysunek 5) [1].

**Tabela 8.**  
Leki stosowane w redukcji objawów i w leczeniu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD [7, 32]

Grupa leków	Szczegółowy cel leczenia	Przykłady preparatów
Leki przeciwplatekowe	Inhibicja agregacji płytek krwi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas acetylosalicylowy (ASA),</li> <li>• inh bitory glikoproteiny P2Y<sub>12</sub> (klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, tyklopidyna)</li> </ul>

Grupa leków	Szczegółowy cel leczenia	Przykłady preparatów
<b>Statyny</b>	Obniżenie stężenia cholesterolu we krwi	atorwastatyna
<b>Antagoniści receptora angiotensyny (sartany)</b>	Obniżenie ciśnienia krwi. Zalecane u pacjentów z dysfunkcją nerek	iosartan, walsartan, telmisartan, irbeseartan
<b>Inhibitory konwertazy angiotensyny</b>		kaptopryl, benzapryl, cilazapryl, fozynopryl
<b>Leki przeciwzakrzepowe</b>	Inhibicja czynników krzepnięcia krwi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory czynnika Xa (rywaroksaban, endoksoaban, betriksaban, razaksoaban, waroksoaban),</li> <li>• bezpośrednie inhibitory trombiny (dabigatran)</li> <li>• antagoniści witaminy K (warfaryna)</li> </ul>
<b>Azotany</b>	Rozszerzenie tętniczek wieńcowych	nitrogliceryna, diazotan izosorbidu
<b>Beta-adrenolityki</b>	Zmniejszenie częstotliwości pracy serca	propranolol, sotanol, atenolol, metoprolol, esmolol,
<b>Antagoniści wapnia</b>	Rozkurcz naczyń i zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego	werapamil, diltiazem, amlodipina
<b>Inne leki</b>	Zwalnianie czynności serca (hamowanie rozrusznika serca w węzle zatokowym)	iwabradyna
	Rozszerzenie nasierdziowych tętnic wieńcowych	nikorandil

**Rysunek 5.** Działanie rywaroksabanu, w tym jego synergistyczne działanie z ASA w zapobieganiu tworzenia skrzepu krwi; opracowanie własne





## 2.8. Metody oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii

Do ocenianych w badaniach punktów końcowych w terapii CAD należy występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych, m.in.:

- zawałów serca,
- udarów mózgu,
- niedokrwionego lub nieokreślonego udaru mózgu,
- udaru krwotocznego,
- zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- niewydolności serca,
- żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej,
- konieczności hospitalizacji, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych [46].

Powyżej przedstawione punkty końcowe mogą być grupowane i raportowane w sposób złożony, np. wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca stanowi złożony punkt końcowego, określane mianem poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE; ang. *major adverse cardiovascular event*) [46].

Ze względu na charakter przyjmowanych w ramach leczenia CAD leków (leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów) w ocenie bezpieczeństwa tych terapii bierze się pod uwagę ich wpływ na ryzyko występowania krwawień, w tym też epizodów zakwalifikowanych jako poważne. Wyróżnia się także punkty związane z lokalizacją krwawienia, np. krwawienie z układu pokarmowego czy krwawienie wewnątrzczaszkowe [46].

Do oceny występowania poważnych krwawień stosowana jest definicja opracowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ISTH, ang. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*), zgodnie z którą poważne krwawienie to:

- krwawienie zakończone zgonem, lub
- objawowe krwawienie w krytycznym miejscu (dostawowe, domięśniowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzgąłkowe, doosierdziowe, zaotrzewnowe, z dróg oddechowych, wątroby, trzustki, nadnerczy lub nerek) lub krwawienie do miejsca operacji wymagające ponownej operacji [46].

Dodatkowo w ocenie występowania poważnych krwawień można uwzględniać także krwawienie prowadzące do hospitalizacji (w tym wymagające przyjęcia na oddział intensywnej terapii). Wszystkie krwawienia nie spełniające definicji poważnego krwawienia klasyfikowane są jako niewielkie krwawienie [46].

Inną definicją poważnych krwawień jest definicja zgodna z kryteriami GUSTO (ang. *Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries*). Poważne krwawienia wg kryteriów GUSTO



definiowane są jako wewnątrzmożgowe krwawienia lub krwawienia wymagające leczenia lekami inotropowymi [46].

W badaniach nad chorobami układu krążenia z zastosowaniem leków wpływających na procesy krzepnięcia krwi, wykorzystuje się również złożony punkt końcowy, określający korzyść klinicznej (ang. *net-clinical benefit*), w skład którego wchodzi następujące zdarzenia:

- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- udar,
- zawał serca,
- krwawienie zakończone zgonem,
- krwawienie objawowe w miejscu krytycznym [46].

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad prewencji wtórnej w leczeniu dorosłych pacjentów ze stabilną CAD poszukiwano dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano łącznie 7 dokumentów, w których przedstawiono zalecenia dotyczące omawianego problemu zdrowotnego (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wtórnej prewencji CAD**

Towarzystwo/organizacja	Dokument	Rok publikacji	Ref.
European Society of Cardiology (ESC)*	Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej (w tym dodatek internetowy)	2013	[7]
	Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej	2016	[30]
	Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatek w chorobie wieńcowej, przygotowane we współpracy z EACTS	2017	[47]
Polskie Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia	Wytyczne Polskiego Forum Profilaktyki Chorób Układu Krążenia dotyczące farmakoterapii prewencyjnej**	2017	[48]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania w leczeniu stabilnej dławicy piersiowej	2011 (aktualizacja 2016)	[49]
American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)/the American College of Physicians (ACP)/American Association for Thoracic Surgery (AATS), Preventive Cardiovascular Nurses Association (PCNA), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) and Society of Thoracic Surgeons (STS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca	2012	[50]
Canadian Cardiovascular Society (CCS)	Zalecenia dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w stabilnej chorobie niedokrwiennej serca	2014	[51]

\*Wytyczne ESC są dokumentami, na które powołuje się Polskie Towarzystwo Kardiologiczne.

\*\*W dokumencie zostało przedstawione podsumowanie wytycznych (w tym wytycznych ESC) dlatego nie przedstawiono osobnego opisu.

Ze względu na brak zaleceń dotyczących prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji pacjentów z CAD i IRF oraz MI w wywiadzie opisano i przedstawiono wytyczne dotyczące szerszej populacji tj. populacji pacjentów z CAD. Wytyczne ESC podają, że po potwierdzeniu obecności CAD u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować te same opcje leczenia, co u osób z prawidłową czynnością nerek [7, 30, 47].

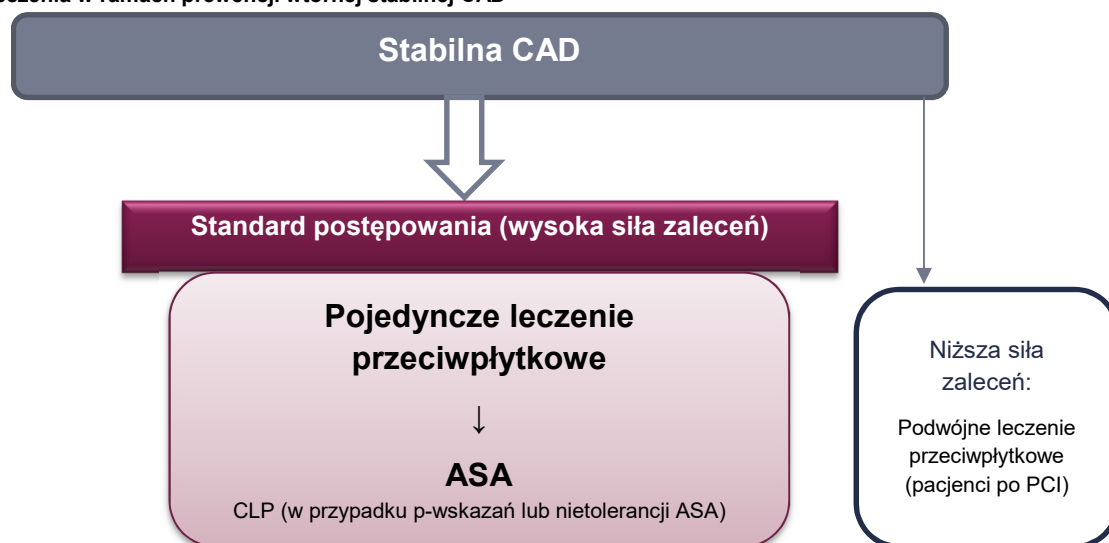
Wśród celów farmakoterapii u pacjentów ze stabilną CAD wymienia się poprawę w zakresie objawów i zapobieganie incydentom sercowo-naczyniowym [7].

Zgodnie z większością odnalezionych wytycznych podstawowym sposobem postępowania we wtórnej prewencji incydentów sercowo-naczyniowych w stabilnej CAD jest **leczenie przeciwplatek** (Rysunek 6, Tabela 10, Tabela 11), które zmniejsza agregację płytek i może zapobiegać powstawaniu skrzepin w tętnicach wieńcowych.

**Zalecany standardem jest długotrwałe (powyżej 1 roku, często oznaczające stosowanie przez całe życie, dopóki leczenie jest dobrze tolerowane) stosowanie ASA.** Jedynie w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji ASA, zalecane jest długotrwałe podawanie klopidoogrelu (CLP). Podwójne leczenie przeciwplatekowe ma niższy stopień zaleceń i jest opcją wskazywaną przez wytyczne europejskie i amerykańskie u pacjentów po przebytych zabiegach przezskórnej rewaskularyzacji. Podwójne leczenie przeciwplatekowe, w ramach prewencji wtórnej w CAD, jest niezalecane u pacjentów niepoddanych zabiegom rewaskularyzacji lub bez przebytych zdarzeń sercowo-naczyniowych, po zabiegu CABG, a także w okresie wykraczającym poza okres prewencji powstawania skrzepu w stencie.

W analizowanych wytycznych praktyki klinicznej nie jest wymieniany rywaroksaban (RVX), co można tłumaczyć faktem, że jego rejestracja w omawianym wskazaniu nastąpiła po dacie opublikowania wszystkich przedstawianych dokumentów z wytycznymi (data rejestracji RVX we wskazaniu obejmującym stabilną CAD to sierpień 2018 roku).

**Rysunek 6.**  
**Schemat leczenia w ramach prewencji wtórnej stabilnej CAD**



PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary interventions*); ASA – kwas acetylosalicylowy; CLP – klopidoogrel

Tabela 10.

Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu wtórna prewencja w stabilnej CAD [7, 30, 47, 50, 51]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Klasy zaleceń (definicja i sugestia do stosowania)	Poziom wiarygodności danych
<b>ESC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Klasa I – dowody z badań naukowych i/lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg są korzystne, przydatne i skuteczne → interwencja zalecana/wskazana,</li> <li>• Klasa II – sprzeczne dowody z badań naukowych i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub zabiegu,</li> <li>• Klasa II a – dowody/opinie przemawiają w większości za przydatnością/skutecznością → należy rozważyć interwencję,</li> <li>• Klasa II b – przydatność/skuteczność jest gorzej potwierdzona przez dowody/opinie → można rozważyć interwencję,</li> <li>• Klasa III – dowody z badań naukowych lub powszechna zgodność opinii, że dane leczenie lub zabieg nie są przydatne/skuteczne, a w niektórych przypadkach mogą być szkodliwe → nie zaleca się interwencji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom A – dane pochodzące z wielu RCT lub metaanaliz,</li> <li>• Poziom B – dane pochodzące z 1 RCT lub dużych badań nierandomizowanych,</li> <li>• Poziom C – uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów</li> </ul>
<b>CCS</b>		
<b>ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS</b>		
<b>ACC/AHA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom A – wysoki poziom dowodów z &gt;1 RCT metaanaliz przeprowadzonych w oparciu o wysokiej jakości RCT lub ≥1 RCT potwierdzonego rejestrami o wysokiej jakości,</li> <li>• Poziom B-R – umiarkowany poziom dowodów z ≥1 RCT lub metaanaliz przeprowadzonych w oparciu o średniej jakości RCT,</li> <li>• Poziom B-NR – umiarkowany poziom dowodów z ≥1 dobrze zaprojektowanych badań nierandomizowanych, badań obserwacyjnych rejestrów lub metaanaliz przeprowadzonych w oparciu o tego typu badania,</li> <li>• Poziom C-LD – dowody z randomizowanych lub nierandomizowanych badań obserwacyjnych lub rejestrów z ograniczeniami w metodyce lub w wykonaniu, metaanaliz przeprowadzonych w oparciu o tego typu badania lub badań psychologicznych i mechanistycznych przeprowadzonych na ludziach,</li> <li>• Poziom C-EO – uzgodniona opinia ekspertów oparta na praktyce klinicznej</li> </ul>	

Tabela 11.

Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu wtórna prewencja w stabilnej CAD

Towarzystwo/organizacja [ref]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
	Leki przeciwplatekcyjne		
<b>ESC [7, 30, 47]<sup>a</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA (I A)</li> <li>• CLP w przypadku p-wskazań lub nietolerancji ASA (I B)</li> <li>• ASA + TIC lub ASA + PRSG: pacjenci po PCI (II a C)</li> <li>• ASA + CLP:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pacjenci po PCI (DES, BMS lub DCB) długoterminowa terapia (powyżej 1 roku) wyłącznie u pacjentów z niskim ryzykiem krwawienia (II b A),</li> <li>○ pacjenci po PCI (BRS) w przypadku p-wskazań lub nietolerancji TIC lub PRSG (II a C)</li> </ul> </li> </ul>	Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci bez wywiadu przebytego MI, leczeni wyłącznie zachowawczo (tj. bez PCI w wywiadzie)</li> <li>• pacjenci po CABG</li> </ul>	
<b>NICE [49]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• x</li> </ul>	
<b>ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS [50]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA (I A)</li> <li>• CLP w przypadku p-wskazań lub nietolerancji ASA (I B)</li> <li>• ASA + CLP: pacjenci z grupy wysokiego ryzyka<sup>b</sup> (II b B)</li> </ul>	Dipirydamol	

Towarzystwo/ organizacja [ref]	Terapie zalecane		Terapie niezalecane
	Leki przeciwplatekcyjne		
<b>CCS [51]</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA (silna rekomendacja o wysokim poziomie dowodów)</li> <li>• CLP w przypadku p-wskazań lub nietolerancji ASA (silna rekomendacja o wysokim poziomie dowodów)</li> </ul>		<p>Podwójne leczenie przeciwplatekcyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rutynowe leczenie stabilnej CAD lub okres poza wymaganą prewencją powstawania zakrzepu w stencie w przypadku rewaskularyzacji (warunkowa rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów)</li> </ul>

ASA – kwas acetylosalicylowy; BMS – stent metalowy (ang. *bare-metal stent*); BRS – rodzaj PCI, bioresorbowalne rusztowanie naczyniowe (ang. *bioresorbable vascular scaffold*); CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*); CLP – kłopidogrel; DCB – balon powlekany lekiem (ang. *drug-coated balloon*); DES – stent uwalniający lek (ang. *drug eluting stent*); MI – zawał serca (ang. *myocardial infarction*); PCI – przeszkońska interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary interventions*); PRSG – prasugrel; TIC – tikagrelor (ang. *ticagrelor*)

a) Po wykazaniu CAD u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować te same opcje leczenia, co u osób z prawidłową czynnością nerek.

b) Grupa ta definiowana jest jako pacjenci z co najmniej jedną występującą cechą: przyspieszenie tempa lub objawów niedokrwienych w ciągu poprzedzających 48 godzin, objawy kliniczne obrzęku płuc, nowa lub pogarszająca się niedomykalność mitralna, niedociśnienie, bradykardia lub tachykardia, wiek powyżej 75 lat, utrzymujący się częstoskurcz komorowy, nieprawidłowe stężenie markerów kardiologicznych).

## 4. Finansowanie

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny

Wytyczne praktyki klinicznej jako podstawowe leczenie w ramach profilaktyki zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu CAD wskazują leczenie przeciwplatek (Tabela 8) najczęściej obejmujące ASA (Rozdz. 3).

Finansowanie leków przeciwplatekowych odbywa się w ramach wykazu otwartego (załącznik A) Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku (Tabela 12) [52].

Tyklopidyna refundowana jest m.in. w leczeniu schorzeń naczyniowych i w zapobieganiu ich powikłaniom (zapobieganie niedokrwinnym udarom mózgu, zapobieganie przejściowym niedokrwieniom mózgu (TIA), zapobieganie reokluzji po zawałach mięśnia sercowego i zapobieganie wtórnym zawałom). Należy jednak zwrócić uwagę, że lek ten w ogóle nie pojawia się w wytycznych praktyki klinicznej dla analizowanej populacji ze stabilną CAD.

Klopidogrel jest w Polsce finansowany ze środków publicznych, jednak ani wskazania rejestracyjne, ani wskazania refundacyjne nie obejmują analizowanej populacji docelowej.

Wskazanie rejestracyjne do stosowania w analizowanej populacji (stabilna CAD) ma natomiast tikagrelor, jednak lek ten nie jest w ogóle refundowany w Polsce w żadnym ze swoich wskazań. Ponadto do stosowania w analizowanej populacji przeznaczony jest lek w dawce 60 mg do stosowania 2 razy dziennie, a zgodnie z informacjami umieszczonymi na stronie Medycyny Praktycznej, aktualnie tabletki 60 mg nie są dostępne w Polsce (istnieje dostęp jedynie do tabletek 90 mg, przeznaczonych do stosowania w ostrych zespołach wieńcowych [53]).

Finansowaniu ze środków publicznych nie podlega kwas acetylosalicylowy wskazywany w wytycznych praktyki klinicznej jako standardowe postępowanie w analizowanej populacji. Preparaty ASA zarejestrowane są we wskazaniach obejmujących prewencję wtórną w stabilnej CAD [54–56] i dostępne są bez recepty (OTC, ang. over the-counter-drugs). W Polsce we wskazaniu stabilna CAD zarejestrowanych jest około 30 preparatów ASA (Tabela 13). Koszt stosowania ASA jest bardzo niski. Po uwzględnieniu cen za mg ze wszystkich dostępnych opakowań, średni koszt na dawkę dobową ASA równą 100 mg wynosi około 0,25 zł.

Lekiem niezarejestrowanym w analizowanej populacji, a także nier refundowanym w Polsce w żadnym ze swoich wskazań jest prasugrel.

**Tabela 12.**  
**Leki przeciwplatekcyjne – status rejestracyjny w Unii Europejskiej oraz status refundacyjny w Polsce**

Preparat	Rejestracja w UE [57]	Refundacja [52]	Kat. dostępności [57]	Poziom finansowania (pacjent) [52]	Wskazania rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne [52]
<b>Tikagrelor</b>						
<b>Brilique</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Produkt leczniczy Brilique, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) lub</li> <li>• z zawałem mięśnia sercowego (zawał serca) w wywiadzie i wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych [58]</li> </ul>	X
<b>Prasugrel</b>						
<b>Efient</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Efient w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA) jest wskazany w celu zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u dorosłych pacjentów z ostrymi zespołami wieńcowymi (tj. niestabilną dławicą piersiową, zawałem mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST [UA/NSTEMI] lub zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST [STEMI]) poddawanych pierwotnej lub odroczonej przezskórnej interwencji wieńcowej (ang. PCI) [59]</p>	X
<b>Tyklopidyna</b>						
<b>Aclotin</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u pacjentów po przebytych epizodach niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienno-mózgowy, przejściowe ataki niedokrwienne w wywiadzie). Zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego. Zapobieganie wykrzepianiu w przetocze tętniczo-żylny u pacjentów poddawanych hemodializom [60]</p>	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach
<b>Apo-Clodin</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>Tyklopidynę stosuje się u pacjentów, u których wystąpił udar niedokrwienno-mózgowy lub objawy poprzedzające udar (w stanach zagrażających życiu lub profilaktycznie, by zmniejszyć ryzyko wystąpienia udaru) [61]</p>	

Preparat	Rejestracja w UE [57]	Refundacja [52]	Kat. dostępności [57]	Poziom finansowania (pacjent) [52]	Wskazania rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne [52]
<b>Ifapidin</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>Tyklopidyna jako selektywny inhibitor agregacji płytek krwi jest stosowana w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powtórki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobieganie niedokrwiennym udarom mózgu, zapobieganie przejściowym niedokrwieniom mózgu (TIA),</li> <li>• zapobieganie reokluzji po zawałach mięśnia sercowego i zapobieganie wtórnym zawałom,</li> <li>• zapobieganie zakrzepom naczyń obwodowych w przebiegu miażdżycy tętnic kończyn dolnych,</li> <li>• zapobieganie wtórnej angiopatii miażdżycowej i cukrzycowej.</li> </ul> <p>Ponadto – w chirurgii przed i po zabiegach z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, przy hemodializie – poprawia efekty dializy, działa ochronnie na płytki, zmniejsza ilość podawanej heparyny.</p> <p>Leczniczko i zapobiegawczo w zaburzeniach płytkowych [62]</p>	
<b>Iclopid</b>	TAK	NIE	Rp.	30%	<p>Zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennego mózgu u chorych po przebytych epizodach niedokrwienia naczyń mózgowych (udar niedokrwienny mózgu, przejściowe ataki niedokrwienne (TIA) w wywiadzie).</p> <p>Zapobieganie ciężkim incydentom niedokrwienia (szczególnie w obrębie naczyń wieńcowych) u pacjentów z zarostową miażdżycą tętnic kończyn dolnych w fazie chromania przestankowego.</p> <p>Zapobieganie wykrzepianiu w przetocze tętniczo-żylną u pacjentów poddawanych hemodializom.</p> <p>Ze względu na ryzyko wystąpienia ostrej neutropenii i (lub) agranulocytozy, tyklopidynę należy stosować u tych pacjentów, u których występuje nadwrażliwość lub brak skutecznej reakcji na kwas acetylosalicylowy [63]</p>	x
<b>Klopidogrel</b>						
<b>Agrexex</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy</p> <p>Klopidogrel jest wskazany u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od 1 do 35 dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych</li> <li>• dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>-bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent podczas zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym</li> </ul> </li> </ul>	<p>Miażdżycza objawowa naczyń wieńcowych leczona stentami metalowymi (do 6 tygodni od implantacji stentu) lub stentami antyrestenotycznymi uwalniającymi leki (do 12 miesięcy od implantacji stentu) w celu zapobiegania zakrzepom, Stan po</p>
<b>Areplex</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Carder</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Clopidix</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Clopidogrel Apotex</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Clopidogrel Bluefish</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		



Preparat	Rejestracja w UE [57]	Refundacja [52]	Kat. dostępności [57]	Poziom finansowania (pacjent) [52]	Wskazania rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne [52]
<b>Clopidogrel Genoptim</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.</p> <p>Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków</p> <p>• u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidogrel w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych miażdżycy i powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru [64–77]</p>	zawale mięśnia sercowego bez uniesienia odcinka ST do 12 miesięcy stosowania, Stan po zawałe mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST do 30 dni stosowania
<b>Clopidogrel Teva</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Grepid</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Pegorel</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Plavocorin</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Trombex</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Vixam</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Zyllit</b>	TAK	TAK	Rp.	30%		
<b>Clopidogrel Krka</b>	TAK	TAK	Rp.	30%	<p>Klopidogrel wskazany jest u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:</p> <p>• u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od ki ku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych [78]</p>	
<b>Clopidogel Acino</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy</p> <p>Klopidogrel jest wskazany u:</p>	
<b>Clopidogrel GSK</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>• dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od ki ku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwiennym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych</p>	
<b>Clopidogrel Krka d.d.</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>• dorosłych pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:</p> <p>- bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent podczas zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ang. ASA)</p> <p>- z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego.</p>	X
<b>Clopidogrel Mylan</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Clopidogrel Ranbaxy</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Clopidogrel ratiopharm</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Profilaktyka powikłań zakrzepowych miażdżycy i zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z migotaniem przedsionków:</p>	

Preparat	Rejestracja w UE [57]	Refundacja [52]	Kat. dostępności [57]	Poziom finansowania (pacjent) [52]	Wskazania rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne [52]
<b>Clopidogrel Teva Pharma</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków i przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka powikłań naczyniowych, u których leczenie antagonistami witaminy K nie może być zastosowane, a ryzyko krwawienia jest niewielkie, klopidogrel w skojarzeniu z ASA stosuje się w celu profilaktyki powikłań zakrzepowych miażdżycy i pow. kłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru [79–87]</li> </ul>	
<b>Clopidogrel Zentiva</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Egitromb</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Iscover</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Plavix</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Clopidogrel BGR</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Profilaktyka pow. kłań zakrzepowych w miażdżycy Klopidogrel wskazany jest u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorosłych pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od ki ku dni do mniej niż 35 dni),</li> <li>• z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) lub,</li> <li>• z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych [88, 89]</li> </ul>	X
<b>Clopidogrel TAD</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>Klopidogrel wskazany jest u dorosłych w profilaktyce przeciwzakrzepowej w objawowej miażdżycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego (od ki ku dni do mniej niż 35 dni), z udarem niedokrwinnym (od 7 dni do mniej niż 6 miesięcy) oraz z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych.</li> </ul> <p>U pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej, w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA).</li> <li>-z ostrym zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST, w skojarzeniu z ASA, u pacjentów leczonych zachowawczo kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego [90–94]</li> </ul>	
<b>Clopidogrel HCS</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Clopidogrel ratiopharm GmbH</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Clopidogrelum 123ratio</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		X
<b>Nofardom</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>Lofradyk</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		
<b>DuoPlavin</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność		

Preparat	Rejestracja w UE [57]	Refundacja [52]	Kat. dostępności [57]	Poziom finansowania (pacjent) [52]	Wskazania rejestracyjne	Wskazanie refundacyjne [52]
<b>Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva</b>	TAK	NIE	Rp.	Pełna odpłatność	<p>DuoPlavin oraz Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva wskazane są w profilaktyce wtórnej powikłań zakrzepowych w przebiegu miażdżycy u osób dorosłych, którzy przyjmują zarówno klopidogrel, jak i kwas acetylosalicylowy (ASA).</p> <p>DuoPlavin oraz Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva są złożonymi produktami leczniczymi, zawierającymi stałe dawki dwóch substancji czynnych, przeznaczonymi do kontynuacji dotychczasowego leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostrego zespołu wieńcowego bez uniesienia odcinka ST (niestabilna dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego bez załamka Q), w tym pacjentów, którym wszczepia się stent w czasie zabiegu przezskórnej angioplastyki wieńcowej.</li> <li>• ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST u pacjentów leczonych zachowawczo, kwalifikujących się do leczenia trombolitycznego [95, 96]</li> </ul>	X

Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza;

**Tabela 13.**  
**Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w Polsce na podstawie danych z portalu medycyna praktyczna**

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena
<b>Abrea</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	90 tabl.	Krka	7,50
<b>Acard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	120 tabl.	Polfa Warszawa	25,11
<b>Acard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	8,28
<b>Acard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	12,48
<b>Acard 150 mg</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Polfa Warszawa	11,15
<b>Acard 150 mg</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Polfa Warszawa	19,43
<b>Acard 300 mg</b>	tabl.	300 mg	1 tabl.	Polfa Warszawa	4,74
<b>Acard 300 mg</b>	tabl.	300 mg	10 tabl.	Polfa Warszawa	3,56
<b>Acesan</b>	tabl.	30 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
<b>Acesan</b>	tabl.	50 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
<b>Acesan</b>	tabl.	75 mg	63 tabl.	Sun-Farm	9,26
<b>Alepton</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	G.L. Pharma	7,00
<b>Alka-Prim</b>	tabl. mus.	330 mg	10 tabl.	Polpharma	10,55
<b>Alka-Seltzer</b>	tabl. mus.	324 mg	10 tabl.	Bayer	17,49
<b>Anacard medica protect</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Hasco-Lek	8,05
<b>Anacard medica protect</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Hasco-Lek	12,52
<b>Aspifox</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Actavis Polska	6,50
<b>Aspifox</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	100 tabl.	Actavis Polska	6,50
<b>Aspifox</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	56 tabl.	Actavis Polska	5,90
<b>Aspirin</b>	tabl.	500 mg	10 tabl.	Bayer	6,37
<b>Aspirin Cardio</b>	tabl. powl.	100 mg	28 tabl.	Bayer	9,49
<b>Aspirin Effect</b>	gran.	500 mg	10 saszetek	Bayer	17,49
<b>Aspirin Pro</b>	tabl. powl.	500 mg	20 tabl.	Bayer	18,50
<b>Aspirin Pro</b>	tabl. powl.	500 mg	8 tabl.	Bayer	8,50
<b>Aspirin Pro</b>	tabl. powl.	500 mg	80 tabl.	Bayer	63,22
<b>Aspirin Ultra Fast</b>	tabl. mus.	500 mg	12 tabl.	Bayer	13,50
<b>Cardiopirin</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	PharmaSwiss/Val eant	1,99
<b>Encopirin</b>	tabl. dojelitowe	325 mg	100 tabl.	Medicofarma	24,84
<b>Encopirin</b>	tabl. dojelitowe	325 mg	30 tabl.	Medicofarma	10,09
<b>Encopirin Cardio 81</b>	tabl. dojelitowe	81 mg	100 tabl.	Medicofarma	16,77
<b>Gripblocker</b>	tabl.	500 mg	10 tabl.	Hasco-Lek	n/a
<b>Hascopiryn cardio</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Hasco-Lek	n/a
<b>Hascopiryn cardio</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Hasco-Lek	9,55

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent	Cena
<b>Lecardi</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Espefa	12,42
<b>Maxipirin</b>	tabl.	500 mg	20 tabl.	Dr. Max Pharma	n/a
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	120 tabl.	Pfizer Europe	33,90
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	10,50
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	150 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	18,90
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	120 tabl.	Pfizer Europe	18,50
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	30 tabl.	Pfizer Europe	6,50
<b>Polocard</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Pfizer Europe	10,50
<b>Polopiryna Max</b>	tabl. dojelitowe	500 mg	10 tabl.	Polpharma	9,16
<b>Polopiryna Max</b>	tabl. dojelitowe	500 mg	20 tabl.	Polpharma	14,21
<b>Polopiryna S</b>	tabl.	300 mg	20 tabl.	Polpharma	8,69
<b>Proficar</b>	tabl. dojelitowe	75 mg	60 tabl.	Adamed	5,99
<b>Pyramidon fast</b>	proszek doustny	500 mg	10 saszetek	Adamed	9,48

Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy, które są w sprzedaży w Polsce pozyskano z danych z portalu indeks leków medycyna praktyczna (indeks.mp.pl).

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje wybranych agencji HTA dotyczące finansowania następujących leków przeciwplatek stosowanych w terapii stabilnej CAD:

- rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym,
- kwasu acetylosalicylowego,
- kłopidogrelu,
- tyklopidyny,
- tikagreloru,
- prasugrelu.

W tym celu przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą (NICE, SMC, CADTH, PBAC oraz HAS). Podsumowanie wniosków z rekomendacji finansowych wydanych przez poszczególne agencje HTA przedstawiono poniżej (Tabela 14, Tabela 15).

### Rywaroksaban w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym

SMC wydało pozytywną rekomendację dotyczącą stosowania rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z CAD, którzy nie wymagają stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej [97]. Australijska agencja PBAC negatywnie odniosła się do finansowania terapii z zastosowaniem rywaroksabanu i kwasu acetylosalicylowego w prewencji wtórnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w stabilnej CAD lub PAD. W swej decyzji PBAC wskazuje, że populacja pacjentów powinna być zawężona do pacjentów, którzy mają największe prawdopodobieństwo

osiągnięcia korzyści z leczenia. Konieczne jest też wzięcie pod uwagę stosunku korzyści do ryzyka wystąpienia krwawień [98]. NICE jest w trakcie oceny rywaroksabanu w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z CAD lub PAD oraz wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych. Oczekiwana data publikacji rekomendacji NICE to 28 sierpień 2019 roku, [99].

## Kwas acetylosalicylowy

Jedynie brytyjska NICE pozytywnie odniosła się do stosowania kwasu acetylosalicylowego we wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową z zastrzeżeniem, że należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia oraz choroby współtowarzyszące [49]. Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących stosowania tej terapii we wtórnej prewencji w stabilnej CAD wydanych przez pozostałe agencje.

## Klopidogrel, tyklopidyna, tikagrelor, prasugrel

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zasadności finansowania ww. leków we wtórnej prewencji w stabilnej CAD.

Tabela 14.  
Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych we wtórnej prewencji w stabilnej CAD

Substancja czynna	AOTMIT	NICE	SMC	CADTH	PBAC	HAS
Rywaroksaban + kwas acetylosalicylowy	x	W toku [100]	PR [97]	x	NR [98]	x
Kwas acetylosalicylowy	x	PR [49]	x	x	x	x
Klopidogrel	x	x	x	x	x	x
Tyklopidyna	x	x	x	x	x	x
Prasugrel						
Tyklopidyna						
Tikagrelor	x	x	x	x	x	x
Prasugrel	x	x	x	x	x	x

PR – pozytywna rekomendacja

Tabela 15.  
Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych we wtórnej prewencji w stabilnej CAD

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (PR, NR, w toku)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>Rywaroksaban + kwas acetylosalicylowy</b>			
AOTMIT	x	Brak rekomendacji	x
NICE (2018)	W toku	RVX w skojarzeniu z ASA stosowany w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z CAD lub PAD oraz wysokim ryzykiem incydentów niedokrwiennych (z wyjątkiem pacjentów z migotaniem przedsionków)	[100]

Agencja (rok wydania rekomendacji)	Typ rekomendacji (PR, NR, w toku)	Opis rekomendacji	Ref.
<b>SMC (2019)</b>	PR	RVX w skojarzeniu z ASA stosowany w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u dorosłych pacjentów z CAD, którzy nie wymagają podwójnej terapii przeciwplatekowej	[97]
<b>CADTH</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>PBAC (2019)</b>	NR	Negatywna rekomendacja dla RVX w skojarzeniu z ASA stosowanych u pacjentów z wysokim ryzykiem ponownego incydentu sercowo-naczyniowego w stabilnej CAD lub PAD.	[98]
<b>HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>Kwas acetylosalicylowy</b>			
<b>AOTMiT</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>NICE (2011, aktualizacja 2016)</b>	PR	ASA stosowana we wtórnej prewencji chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Należy wziąć pod uwagę ryzyko krwawienia oraz choroby współtowarzyszące	[49]
<b>SMC</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>CADTH</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>PBAC</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>Klopidogrel</b>			
<b>AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>Tyklopidyna</b>			
<b>AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>Tikagrelor</b>			
<b>AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x
<b>Prasugrel</b>			
<b>AOTMiT, NICE, SMC, CADTH, PBAC, HAS</b>	x	Brak rekomendacji	x

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Zidentyfikowano 2 badania obserwacyjne oraz 1 rejestr pacjentów dotyczące leczenia stosowanego w stabilnej CAD. Wyniki przedstawione w odnalezionych publikacjach wskazują, że w terapii przeciwplatekowej w leczeniu stabilnej CAD najczęściej stosuje się kwas acetylosalicylowy (od 75% do nawet 95% pacjentów), a znacznie rzadziej kłopidogrel lub tyklopidynę (Tabela 16) [102–105].

**Tabela 16.**  
**Farmakoterapia stabilnej CAD w Polsce oraz w Europie**

Region, Badanie/Rejestr	Metodyka badania	Charakterystyka populacji	Terapia przeciwplatekowa		
			ASA	CLP	TYKLO
<b>Polska, RECENT 2008 [102]</b>	Wieloośrodkowe badanie ankietowe	Pacjenci ze stabilną CAD odwiedzający placówki podstawowej opieki zdrowotnej oraz kliniki kardiologiczne	1953/2593 (75,3%)	16/2593 (0,6%)	156/25933 (6,0%)
<b>Polska<sup>a</sup>, CLARIFY 2014 [103]</b>	Międzynarodowe prospektywne badanie obserwacyjne (okres obserwacji: 5 lat)	Pacjenci ze stabilną CAD rekrutowani przez lekarzy pierwszego kontaktu, internistów oraz kardiologów*	955/1004 (95,1%)	128/1004 (12,7%) <sup>b</sup>	
<b>Europa Środkowo-Wschodnia<sup>a</sup>, CLARIFY 2014 [104]</b>			2700/3008 (95,1%)	612/3008 (20,4%) <sup>b</sup>	
<b>Europa<sup>c</sup>, Rejestr CICD-PILOT 2015 [105]</b>	Europejski długoletni prospektywny rejestr pacjentów (okres obserwacji: 3 lata)	Pacjenci ze stabilną CAD <sup>d</sup> przychodzący na kontrolne wizyty do ośrodków uczestniczących w badaniu	416/529 (78,6%)	126/529 (23,8%)	bd

ASA – kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid*); CLP – kłopidogrel (ang. *clopidogrel*), TYKLO – tyklopidyna

\* 8% pacjentów miało stwierdzone migotanie przedsionków

a) Ogólna liczba pacjentów w badaniu na świecie: 33 283, liczba pacjentów w Europie Środkowo-Wschodniej: 3008, liczba pacjentów w Polsce: 1004.

b) W badaniu prezentowano wyniki dla tienopirydyn do których należy CLP oraz TYKLO.

c) Ogólna liczba pacjentów w badaniu: 2420, liczba pacjentów w Polsce: 784.

d) Oprócz pacjentów ze stabilną CAD (n = 531), rejestr obejmował także pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (n = 755), CAD po przezskórnej interwencji wieńcowej (n = 933) oraz PAD (n = 201).



## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### 6.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <60 ml/min.) oraz z zawałem serca w wywiadzie (MI), gdzie czas od wystąpienia zawału serca wynosi  $\geq 12$  mies.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy Xarelto® w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA) jest wskazany do: profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwienych [1]. Populacja rejestracyjna leku Xarelto jest szeroka, co oznacza, że objęcie refundacją całej tej populacji byłoby bardzo kosztowne dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Poszukiwano więc populacji węższej, o szczególnie wysokich niezaspokojonych potrzebach medycznych. Wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że niektóre subpopulacje pacjentów ze stabilną CAD są obciążone szczególnie dużym ryzykiem występowania zdarzeń-sercowo naczyniowych. Dotyczy to pacjentów zwłaszcza z m.in. przewlekłą chorobą nerek, przebyłym zawałem serca (MI), cukrzycą, niewydolnością serca, dyslipidemią, po zabiegu pomostowania czy z chorobą wielonaczyniową. Najczęściej takich pacjentów określa się mianem grupy wysokiego ryzyka („*high risk*”) [26–29].

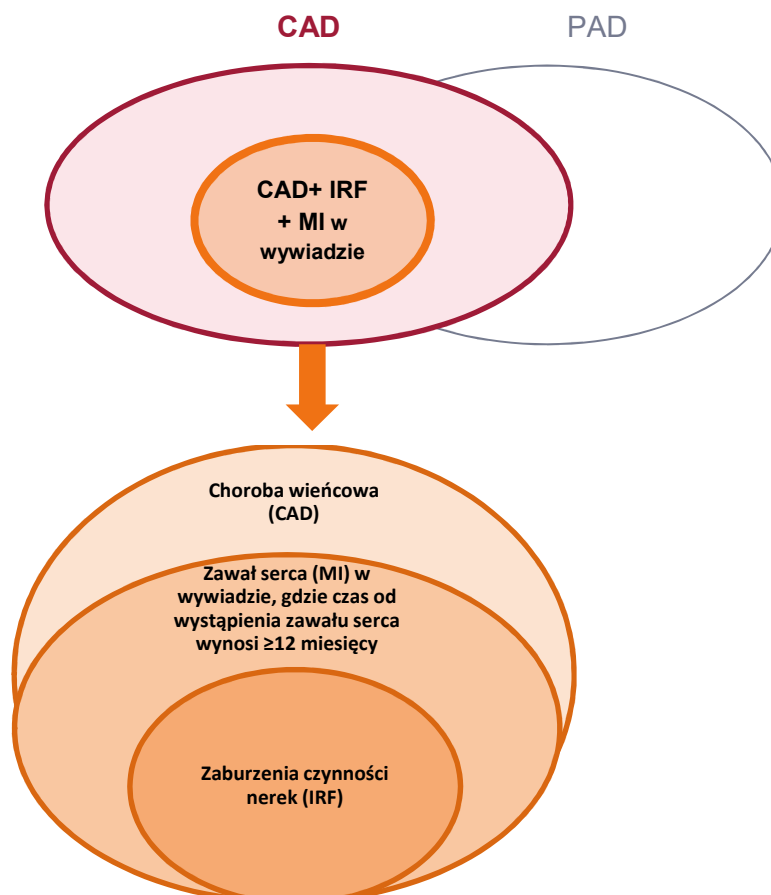
Konsekwencją CAD jest zwiększone ryzyko wystąpienia niebezpiecznego zdarzenia sercowo-naczyniowego m.in. zawału serca czy udaru mózgu, które mogą prowadzić nawet do zgonu. Szczególnym ryzykiem obciążone są osoby, które już przeszły incydent sercowo-naczyniowy, jakim jest m.in. zawał serca (MI). Wyniki międzynarodowego rejestru REACH pacjentów hospitalizowanych z powodu CAD wskazują, że roczne ryzyko zawału serca, udaru mózgu lub zgonu wynosi około 4,5%, natomiast roczne ryzyko ponownej hospitalizacji oszacowano na 12,4%, natomiast 3-letnie ryzyko wynosi odpowiednio 11,6% oraz 23%. U osób po przebyłym zawale serca ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny oraz ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego (ponowny zawał serca, zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej) jest o co najmniej 30% wyższe niż w populacji ogólnej zarówno w okresie 1–3 lat jak i 3–5 lat po przebyłym zawale serca.

Według wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej z 2016 roku **bardzo wysokie ryzyko** występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych dotyczy m.in. **pacjentów po przebyłym ostrym zawale serca lub z ciężką przewlekłą chorobą nerek** (eGFR<30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). **Wysokim ryzykiem obciążeni są natomiast m.in. pacjenci z umiarkowaną chorobą nerek** (eGFR 30– 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [30]. Śmiertelność dwuletnia pacjentów z CAD jest o wiele wyższa wśród chorych, u których występują zaburzenia czynności nerek (11% z CKD 3. stopnia, 22% z CKD 4–5. stopnia) w porównaniu z pacjentami z brakiem takich zaburzeń (3%) [17].

W związku z powyższym populacja wnioskowana obejmuje pacjentów o złym rokowaniu i wysokich potrzebach, dla których ryzyko wystąpienia kolejnego incydentu sercowo-naczyniowego jest wysokie ze względu na przebyty zawał serca oraz współistniejące zaburzenia czynności nerek (Rysunek 7).

Należy mieć na uwadze, że RVX może być stosowany u pacjentów z eGFR wynoszącym przynajmniej 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [1].

Rysunek 7.  
Populacja zarejestrowana (CAD i/lub PAD) i populacja docelowa analiz (CAD + IRF + MI w wywiadzie) [2]



CAD – choroba wieńcowa (ang. coronary artery disease); IRF – zaburzenia czynności nerek (ang. impaired renal function); MI – zawał serca (ang. myocardial infarction); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. peripheral artery disease)

## 6.2. Interwencja

- Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg.

## 6.3. Komparatory

- Terapia standardowa obejmująca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach (75–100 mg).

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej będą stanowić alternatywę dla ocenianej interwencji i będą przez nią zastępowane w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej. Zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [106] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a **komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca praktyka medyczna**, czyli sposób postępowania, który zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z wytycznymi postępowania terapeutycznego **zalecaną terapią do stosowania u pacjentów z CAD w ramach prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych jest terapia przeciwplatekowa, która standardowo obejmuje stosowanie ASA w niskiej dawce**. ASA jest lekiem szeroko dostępnym w Polsce, a koszt jego stosowania, pomimo braku refundacji, jest niski, dlatego stanowi aktualnie terapię najczęściej stosowaną, na co wskazują badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Klopidogrel wymieniany jest w wytycznych praktyki klinicznej tylko w przypadku przeciwwskazań do ASA. Terapia ta jednak nie posiada rejestracji w omawianym wskazaniu, a wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że nie jest też terapią powszechnie w nim stosowaną. Ponadto RVX został dopuszczony do stosowania łącznie z ASA, a zatem nie stanowi alternatywy u pacjentów z przeciwwskazaniami do ASA.

W wytycznych rzadko i tylko dla ściśle określonych przypadków wymieniane są terapie z zastosowaniem leczenia skojarzonego ASA z innym leczeniem przeciwplatekowym (klopidogrelem, tikagrelorem lub z prasugrelem). Część wytycznych z kolei nie zalecają podwójnego leczenia przeciwplatekowego do rutynowego stosowania w leczeniu stabilnej CAD lub w okresie poza wymaganą prewencją powstawania zakrzepu w stencie w przypadku rewaskularyzacji. Klopidogrel i prasugrel nie mają rejestracji w analizowanej populacji. Ponadto wymieniane w wytycznych tikagrelor oraz prasugrel nie są objęte refundacją w Polsce w żadnym wskazaniu, a wyniki badań obserwacyjnych wskazują, że leki te nie są stosowane w Polsce w analizowanej populacji. Podwójna terapia przeciwplatekowa stosowana jest w stanach ostrych (ostry zespół wieńcowy), natomiast w populacji docelowej nie stanowi powszechnej stosowanej opcji.

Tyklopidyna, która jest refundowana w Polsce w m.in w leczeniu schorzeń naczyniowych i zapobieganiu ich powikłaniom (zapobieganie niedokrwiennym udarom mózgu, zapobieganie przejściowym niedokrwieniom mózgu (TIA), zapobieganie reokluzji po zawałach mięśnia sercowego i zapobieganie wtórnym zawałom) nie spełnia kryteriów komparatora dla RVX + ASA, ponieważ wytyczne praktyki klinicznej w ogóle nie uwzględniają możliwości jej stosowania w omawianym wskazaniu. Potwierdzają to wyniki badań obserwacyjnych, z których wynika, że lek ten nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w analizowanej populacji.

Wytyczne praktyki klinicznej, a także dane z badań obserwacyjnych jednoznacznie wskazują, że jedynym komparatorem dla terapii dwulekowej obejmującej dodanie RVX do ASA jest monoterapia ASA, jako interwencja podstawowa i powszechnie stosowana w ramach rzeczywistej praktyki prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**Podsumowanie wyboru komparatorów dla RVX + ASA**

Schemat leczenia/terapia przeciwplatekowa	Czy komparator dla RVX + ASA?	Uzasadnienie
<b>Kwas acetylosalicylowy</b>	TAK	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazywany w wytycznych jako standardowe postępowanie w omawianym wskazaniu (wysoka siła zaleceń)</li> <li>• Stanowi aktualną praktykę kliniczną</li> <li>• Wysoka dostępność leku (lek dostępny bez recepty, OTC, ang. <i>over the-counter-drugs</i>) i niskie koszty stosowania</li> </ul>
<b>Klopidogrel</b>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak rejestracji w omawianym wskazaniu</li> <li>• Brak refundacji w analizowanym wskazaniu</li> <li>• Wymieniany w wytycznych w przypadku obecności przeciwwskazań do stosowania ASA</li> <li>• Rzadko stosowany w ramach aktualnej praktyki klinicznej</li> </ul>
<b>Tyklopidyna</b>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak ujęcia w wytycznych praktyki klinicznej</li> <li>• Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu</li> </ul>
<b>Tikagrelor</b>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak refundacji w Polsce</li> <li>• Dostępne wyłącznie tabletki 90 mg przeznaczone do stosowania w ostrych stanach wieńcowych, brak dostępu w Polsce do tabletek 60 mg, które można stosować w terapii długoterminowej</li> <li>• Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu</li> </ul>
<b>Prasugrel</b>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak rejestracji w omawianym wskazaniu</li> <li>• Brak refundacji w Polsce</li> <li>• Nie stanowi aktualnej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu</li> </ul>
<b>Podwójne leczenie przeciwplatekowe</b>	NIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wskazywane w części wytycznych jako możliwy do stosowania w ściśle określonych przypadkach (niższa siła zaleceń), inne wytyczne nie zalecają podwójnego leczenia przeciwplatekowego do stosowania jako rutynowe leczenie stabilnej CAD lub okres poza wymaganą prewencją powstawania zakrzepu w stencie w przypadku rewaskularyzacji</li> <li>• Nie stanowi standardowej praktyki klinicznej w omawianym wskazaniu</li> </ul>

## 6.4. Punkty końcowe

- Złożone punkty końcowe:
  - wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (MACE; ang. *major adverse cardiovascular events*)),
  - wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca,
  - wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej.
- Pojedyncze punkty końcowe związane ze skutecznością terapii tj. wystąpienie:
  - zawału serca,

- udaru mózgu,
- niedokrwienego lub nieokreślonego udaru mózgu,
- udaru krwotocznego,
- zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych,
- zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,
- zgonów ogółem,
- niewydolności serca,
- migotania przedsionków,
- zakrzepicy w stencie,
- hospitalizacji ogółem,
- hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej,
- hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe
- Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie:
  - poważnych krwawień,
  - krwawień zakończonych zgonem,
  - niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych,
  - niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu,
  - krwawień z układu pokarmowego,
  - krwawień wewnątrzczaszkowych,
  - krwawień z układu moczowego.

Szczegółową charakterystykę punktów końcowych przedstawiono w Rozdz. 2.8 niniejszej analizy.

## 6.5. Metodyka

- Kliniczne badania randomizowane,
- badania obserwacyjne (efektywności rzeczywistej):
  - prospektywne,
  - retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,
- przeglądy systematyczne dla interwencji.

## 6.6. Podsumowanie

Tabela 18.  
PICOS dla analizy klinicznej

Kryteria	Kryteria włączenia
<b>Populacja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci z chorobą wieńcową (CAD) z współwystępującymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR &lt;60 ml/min) oraz z zawałem serca w wywiadzie (MI), gdzie czas od wystąpienia zawału wynosi <math>\geq 12</math> mies.</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rywaroksaban w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 75–100 mg.</li> </ul>
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia standardowa obejmująca stosowanie kwasu acetylosalicylowego w niskich dawkach (75–100 mg).</li> </ul>
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Złożone punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, udaru mózgu lub zawału serca (inne określenie takiego złożonego punktu końcowego to poważne zdarzenie sercowo naczyniowe (MACE; ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)),</li> <li>○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z powodu choroby serca,</li> <li>○ wystąpienie udaru niedokrwiennego, zawału serca, ostrego niedokrwienia kończyny lub zgonu z przyczyny sercowo naczyniowej.</li> </ul> </li> <li>• Pojedyncze punkty końcowe dotyczące skuteczności (w tym pojedyncze komponenty punktów złożonych) tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zawału serca,</li> <li>○ udaru mózgu,</li> <li>○ niedokrwiennego lub nieokreślonego udaru mózgu,</li> <li>○ udaru krwotocznego,</li> <li>○ zgonu z przyczyn sercowo naczyniowych,</li> <li>○ zgonu z przyczyn innych niż sercowo naczyniowe,</li> <li>○ zgonów ogółem,</li> <li>○ niewydolności serca,</li> <li>○ migotania przedsionków,</li> <li>○ zakrzepicy w stencie,</li> <li>○ hospitalizacji ogółem,</li> <li>○ hospitalizacji z przyczyny sercowo-naczyniowej,</li> <li>○ hospitalizacji z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,</li> <li>○ konieczności przeprowadzenia amputacji kończyny.</li> </ul> </li> <li>• Pojedyncze punkty końcowe związane z bezpieczeństwem terapii tj. wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ poważnych krwawień,</li> <li>○ krwawień zakończonych zgonem,</li> <li>○ niezakończonych zgonem, objawowych krwawień wewnątrzczaszkowych,</li> <li>○ niezakończonych zgonem, innych niż wewnątrzczaszkowe, krwawień objawowych w krytycznym miejscu,</li> <li>○ krwawień z układu pokarmowego,</li> <li>○ krwawień wewnątrzczaszkowych,</li> <li>○ krwawień z układu moczowego,</li> </ul> </li> <li>• Jakość życia pacjentów.</li> </ul>
<b>Metodyka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane,</li> <li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ prospektywne,</li> <li>○ retrospektywne z konsekutywnym włączaniem pacjentów,</li> </ul> </li> <li>• przeglądy systematyczne dla interwencji.</li> </ul>

## 7. Charakterystyka interwencji i komparatorów

### 7.1. Rywaroksaban

#### Grupa farmakoterapeutyczna

Substancje przeciwzakrzepowe, bezpośrednie inhibitory czynnika Xa (kod ATC: B01AF01) [1, 107, 108].

#### Mechanizm działania

Rywaroksaban jest wysoce wybiórczym, bezpośrednim inhibitorem czynnika Xa, biodostępnym po podaniu doustnym. Hamowanie aktywności czynnika Xa przerywa wewnątrz- oraz zewnątrzpochodną drogę kaskady krzepnięcia krwi, hamując zarówno wytwarzanie trombiny, jak i powstawanie zakrzepu. Rywaroksaban nie hamuje trombiny (aktywowany czynnik II) oraz nie wykazano, żeby wpływał na płytki krwi [1, 107, 108].

#### Postać farmaceutyczna

Rywaroksaban (produkt leczniczy Xarelto) występuje w następującej postaci farmaceutycznej:

- Xarelto 2,5 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera 2,5 mg rywaroksabanu. Jasnożółte, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „2,5” i trójkątem z drugiej strony;
- Xarelto 10 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg rywaroksabanu. Jasnoczerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „10” i trójkątem z drugiej strony;
- Xarelto 15 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera 15 mg rywaroksabanu. Czerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „15” i trójkątem z drugiej strony;
- Xarelto 20 mg tabletki powlekane
  - Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg rywaroksabanu. Brązowoczerwone, okrągłe obustronnie wypukłe tabletki (średnica 6 mm, promień krzywizny 9 mm), z wytłoczonym logo firmy BAYER z jednej strony oraz liczbą „20” i trójkątem z drugiej strony;
- Xarelto 15 mg oraz 20 mg opakowanie rozpoczynające leczenie
  - Postać farmaceutyczna odpowiadająca Xarelto 15 mg tabletki powlekane oraz Xarelto 20 mg tabletki powlekane [1].

## Wskazania do stosowania

Produkt Xarelto (2,5 mg), podawany w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym (ASA), jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych o podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów, u których występuje choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD) lub objawowa choroba tętnic obwodowych (ang. *peripheral artery disease*, PAD) obciążonych wysokim ryzykiem zdarzeń niedokrwiniennych [1].

Produkt Xarelto (2,5 mg), podawany w skojarzeniu z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną, jest wskazany do profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi [1].

Produkt Xarelto (10 mg) wskazany jest do stosowania w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej alopłastyce stawu biodrowego lub kolanowego [1].

Produkt Xarelto (10 mg, 15 mg, 20 mg) wskazany jest do stosowania w leczeniu zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyce nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych [1].

Produkt Xarelto (15 mg, 20 mg) wskazany jest do stosowania w profilaktyce udaru i zatorowości obwodowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową z jednym lub kilkoma czynnikami ryzyka, takimi jak zastoinowa niewydolność serca, nadciśnienie tętnicze, wiek  $\geq 75$  lat, cukrzyca, udar lub przemijający napad niedokrwinienny w wywiadzie [1].

## Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Pacjenci przyjmujący produkt Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dawkę dobową 75–100 mg ASA [1].

Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o regularne dokonywanie oceny oraz biorąc pod uwagę ryzyko zdarzeń zakrzepowych w porównaniu z ryzykiem krwawienia [1].

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanym procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej, należy przeanalizować, czy stosowanie produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną badano jedynie u pacjentów po niedawno przeżytym OZW. Nie badano podwójnej terapii przeciwplatekcyjnej w skojarzeniu z produktem Xarelto 2,5 mg dwa razy na dobę u



pacjentów z CAD/PAD. W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować przyjmowanie zwykłej dawki zgodnie z zaleceniem w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki [1].

### *Zaburzenia czynności nerek*

Ograniczone dane kliniczne wskazują, że u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 15–29 ml/min) znacznie zwiększa się stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi. Zatem należy zachować ostrożność stosując Xarelto w tej grupie pacjentów. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirens kreatyniny <15 ml/min. U pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) lub umiarkowanym (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) zaburzeniem czynności nerek nie ma potrzeby zmiany dawki [1].

Dawkowanie w pozostałych szczególnych grupach pacjentów dostępne są w Charakterystyce Produktu Leczniczego [1].

### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki Xarelto należy przyjmować doustnie razem z jedzeniem [1].

Dla pacjentów, którzy nie mogą połykać całych tabletek, tabletkę Xarelto można rozgnieść i wymieszać z wodą lub przecierem jabłkowym, bezpośrednio przed zastosowaniem i podać doustnie. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce przyjąć posiłek [1].

Rozgniecioną tabletkę Xarelto można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia tego zgłębnika. Przed podaniem produktu Xarelto należy potwierdzić umieszczenie zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w małej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą. Po podaniu rozgniecionych 15 mg lub 20 mg tabletek powlekanych Xarelto należy natychmiast po dawce podać dojelitowo pokarm [1].

### **Przeciwwskazania**

Rywaroksaban (produkt leczniczy Xarelto) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- czynne krwawienie o znaczeniu klinicznym,
- nieprawidłowości i stany stanowiące znaczące ryzyko wystąpienia poważnych krwawień. Obejmują one czynne lub ostatnio przebyte owrzodzenia w obrębie przewodu pokarmowego, nowotwór złośliwy z wysokim ryzykiem krwawienia, przebyty ostatnio uraz mózgu lub kręgosłupa, przebyty ostatnio zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub okulistyczny, ostatnio przebyty krwotok wewnątrzczaszkowy, stwierdzona lub podejrzewana obecność żyłaków przełyku, żyłno-tętnicze

wady rozwojowe, tętniak naczyniowy lub poważne nieprawidłowości w obrębie naczyń wewnątrzrdzeniowych lub śródmózgowych,

- jednoczesne leczenie innymi produktami przeciwzakrzepowymi np. heparyną niefrakcjonowaną, heparynami drobnocząsteczkowymi (enoksaparyna, dalteparyna itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuks itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryna, eteksylan dabigatranu, apiksaban, itp.) z wyjątkiem szczególnego przypadku zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub jeżeli heparyna niefrakcjonowana podawana jest w dawkach koniecznych do utrzymania drożności cewnika żył głównych lub tętnic,
- jednoczesne leczenie OZW terapią przeciwplatekową u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym (TIA)<sup>1</sup>,
- jednoczesne leczenie CAD/PAD za pomocą ASA u pacjentów po przebyłym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub jakimkolwiek udarze w ciągu ostatniego miesiąca<sup>1</sup>,
- choroba wątroby, która wiąże się z koagulopatią i ryzykiem krwawienia o znaczeniu klinicznym, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Child Pugh,
- ciąża i karmienie piersią [1].

### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z OZW skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto 2,5 mg zostało zbadane w skojarzeniu z substancjami przeciwplatekowymi, tj. sam ASA lub ASA oraz kłopidogrel/tykopydina. Jednoczesne leczenie z innymi substancjami przeciwplatekowymi takimi jak prasugrel lub tikagrelor nie było badane i nie jest zalecane. U pacjentów obciążonych dużym ryzykiem zdarzeń niedokrwiennych z CAD/PAD, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Xarelto 2,5 mg badano wyłącznie w skojarzeniu z ASA [1].

W czasie leczenia zalecany jest nadzór kliniczny zgodnie z praktyką leczenia przeciwzakrzepowego [1].

#### Ryzyko krwotoku

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeciwzakrzepowych, pacjenci otrzymujący Xarelto są ściśle monitorowani pod kątem objawów krwawienia. W przypadku zwiększonego ryzyka krwotoków zaleca się ostrożne stosowanie produktu. Należy przerwać stosowanie produktu Xarelto jeśli wystąpi poważny krwotok [1].

W badaniach klinicznych w trakcie długotrwałego leczenia rywaroksabanem jako dodatku do pojedynczej lub podwójnej terapii przeciwplatekowej częściej obserwowano krwawienia z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, dziąseł, przewodu pokarmowego, moczowo-płciowego, w tym nieprawidłowe krwawienie z pochwy lub nadmierne krwawienie miesięczkowe) i niedokrwistość. Tak więc, oprócz

<sup>1</sup> Dotyczy tyko produktu leczniczego Xarelto 2,5 mg.

odpowiedniego nadzoru klinicznego, badania laboratoryjne hemoglobiny/hematokrytu mogły by być przydatne do wykrywania utajonego krwawienia i określania ilościowego znaczenia klinicznego jawnego krwawienia, jeśli uzna się to za stosowne [1].

U pacjentów z wymienionych poniżej podgrup istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia. Z tego powodu należy rozważyć, pod względem profilaktyki zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym, stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Xarelto w skojarzeniu z podwójną terapią przeciwplatek u pacjentów ze stwierdzonym zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia. Ponadto po rozpoczęciu leczenia należy uważnie obserwować tych pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia [1].

Pacjenci z wymienionych poniżej podgrup są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku. Po rozpoczęciu leczenia należy uważnie ich obserwować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwawienia i niedokrwistości. U pacjentów otrzymujących Xarelto leczenie profilaktyczne ŻChZZ po przebytej planowanej angioplastyce stawu biodrowego lub kolanowego, może to polegać na regularnym badaniu fizykalnym, dokładnej obserwacji drenażu rany pooperacyjnej i okresowym oznaczaniu stężenia hemoglobiny. W każdym przypadku zmniejszenia stężenia hemoglobiny lub obniżenia ciśnienia tętniczego krwi o niewyjaśnionej przyczynie należy szukać źródła krwawienia [1].

Pomimo, że leczenie rywaroksabanem nie wymaga rutynowego monitorowania ekspozycji na lek to stężenie rywaroksabanu mierzone skalibrowanym ilościowym testem anty-Xa, może być pomocne w wyjątkowych sytuacjach, kiedy informacja na temat stężenia rywaroksabanu może ułatwić decyzję kliniczną np. przedawkowanie i ratujący życie zabieg chirurgiczny [1].

#### Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi może znacznie się zwiększać (średnio 1,6-krotnie), co może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia. Należy zachować ostrożność stosując Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny 15–29 ml/min. Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów z klirensiem kreatyniny <15 ml/min [1].

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30–49 ml/min) stosujących jednocześnie inne produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia rywaroksabanu w osoczu produkt Xarelto należy stosować z zachowaniem ostrożności [1].

#### Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się stosowania Xarelto u pacjentów, u których jednocześnie stosowane jest systemowe leczenie przeciwgrzybicze za pomocą produktów leczniczych z grupy pochodnych azolowych (takich

jak: ketokonazol, itrakonazol, worykonazol i pozakonazol), lub u których stosowane są inhibitory HIV-proteazy (np. rytonawir). Wymienione substancje czynne są silnymi inhibitorami zarówno CYP3A4, jak i glikoproteiny P, i w związku z tym mogą zwiększać stężenie rywaroksabanu w osoczu krwi do wartości o znaczeniu klinicznym (średnio 2,6-krotnie), co z kolei może prowadzić do zwiększonego ryzyka krwawienia [1].

Należy zachować ostrożność u pacjentów stosujących jednocześnie produkty lecznicze, które wpływają na proces hemostazy, takie jak: niesteroidowe przeciwzapalne produkty lecznicze (NLPZ), kwas acetylosalicylowy (ASA) i inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny i noradrenaliny (SNRI). W przypadku pacjentów zagrożonych wystąpieniem owrzodzenia przewodu pokarmowego można rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego [1].

Po ostrym zespole wieńcowym pacjenci leczeni produktem Xarelto i ASA lub ASA plus kłopidogrelem/tyklopidyną powinni otrzymywać jednocześnie leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko wystąpienia krwawienia [1].

#### Inne czynniki ryzyka krwotoku

Podobnie jak i inne produkty przeciwzakrzepowe rywaroksaban nie jest zalecany u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, czyli z:

- wrodzonymi lub nabytymi zaburzeniami krzepnięcia krwi,
- niekontrolowanym ciężkim nadciśnieniem tętniczym krwi,
- innymi schorzeniami przewodu pokarmowego bez czynnego owrzodzenia, które mogą być przyczyną krwawienia (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej żołądka i choroba refluksowa przełyku),
- retinopatią naczyniową,
- rozstrzeniami oskrzelowymi lub krwawieniem płucnym w wywiadzie [1].

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z OZW:

- w wieku >75 lat, jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną,
- o małej masie ciała (<60 kg), jeśli podawany jest jednocześnie z samym ASA lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną [1].

#### Pacjenci z protezami zastawek

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Xarelto u pacjentów z protezami zastawek serca; z tego powodu brak jest danych uzasadniających, że Xarelto zapewnia właściwe działanie przeciwzakrzepowe w tej grupie pacjentów. Leczenie produktem Xarelto nie jest zalecane u tych pacjentów [1].

### Zabieg chirurgiczny z powodu złamania bliższego odcinka kości udowej

Nie przeprowadzono interwencyjnych badań klinicznych, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rywaroksabanu u pacjentów po operacyjnym leczeniu złamań bliższego odcinka kości udowej [1].

### Pacjenci hemodynamicznie niestabilni z zatorowością płucną lub pacjenci wymagający leczenia trombolitycznego lub embolektomii płucnej

Ponieważ bezpieczeństwo stosowania i skuteczność nie zostały ustalone, produkt Xarelto nie jest zalecany w zastępstwie do heparyny niefrakcjonowanej u pacjentów z zatorowością płucną, którzy są hemodynamicznie niestabilni lub mogą być leczeni trombolitycznie bądź poddani embolektomii [1].

### Pacjenci z wcześniejszym udarem i (lub) przemijającym napadem niedokrwiennym

Produkt Xarelto 2,5 mg jest przeciwwskazany do leczenia OZW u pacjentów z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym. Przeprowadzono badanie kilku pacjentów z OZW z wcześniejszym udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym, ale dostępne ograniczone dane dotyczące skuteczności wskazują, że pacjenci ci nie odnoszą korzyści z leczenia [1].

Nie badano pacjentów z CAD/PAD po przebyłym udarze krwotocznym lub zatokowym, lub przebyłym w ciągu ostatniego miesiąca udarze niedokrwiennym, nie zatokowym [1].

### Znieczulenie lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Podczas stosowania znieczulenia przewodowego (znieczulenie podpajęczynówkowe /zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym, występuje ryzyko powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, który może powodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Pooperacyjne zastosowanie stałego cewnika zewnątrzoponowego lub jednoczesne stosowanie produktów wpływających na hemostazę może zwiększać ryzyko wystąpienia takich zdarzeń. Ryzyko może być również zwiększone podczas wykonywania nakłucia zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego w sposób urazowy lub wielokrotny. Pacjenci muszą być często kontrolowani pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń neurologicznych (np. drętwienie lub osłabienie nóg, zaburzenia czynnościowe jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzenia neurologicznego konieczna jest natychmiastowa diagnostyka i leczenie. Przed wykonaniem zabiegu w obrębie ośrodkowego układu nerwowego u pacjentów otrzymujących lub mających otrzymać leki przeciwkrzepliwne w celu profilaktyki przeciwzakrzepowej lekarz powinien dokładnie rozważyć stosunek potencjalnych korzyści do ryzyka. Nie ma doświadczenia klinicznego w stosowaniu dawki 2,5 mg z samym kwasem acetylosalicylowym (ASA) lub z ASA oraz kłopidogrelem lub tyklopidyną w takich sytuacjach [1].

Aby zredukować potencjalne ryzyko krwawień związane ze stosowaniem rywaroksabanu podczas znieczulenia przewodowego (zewnątrzooponowego/podpajęczynówkowego) należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzooponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonywać, kiedy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe. Dokładny czas, kiedy odpowiednio słabe działanie przeciwzakrzepowe zostanie osiągnięte u poszczególnych pacjentów, nie jest jednak znany. Jak wskazano w „Wytycznych dla przepisujących lek Xarelto” należy zaprzestać stosowania inhibitorów agregacji płytek krwi [1].

#### Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Xarelto, 2,5 mg co najmniej 12 godzin przed interwencją. Jeśli pacjent ma być poddany planowej operacji, a efekt przeciwpłytkowy nie jest pożądany, należy przerwać podawanie inhibitorów agregacji płytek zgodnie z informacjami o leku podanymi przez wytwórcę. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji [1].

Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza [1].

#### Zalecenia dotyczące dawkowania przed i po zabiegach inwazyjnych i interwencji chirurgicznej innych niż planowa alopastyka stawu biodrowego lub kolanowego

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna, należy w miarę możliwości i na podstawie oceny klinicznej lekarza przerwać stosowanie produktu Xarelto, 10 mg co najmniej 24 godziny przed interwencją. Jeśli nie jest możliwe przełożenie zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia wobec konieczności interwencji. Stosowanie produktu Xarelto należy jak najszybciej rozpocząć ponownie po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, pod warunkiem, że pozwala na to sytuacja kliniczna i zgodnie z ustaleniami lekarza prowadzącego osiągnięta jest właściwa hemostaza [1].

#### Pacjenci poddawani PCI z założeniem stentu

Dostępne są dane kliniczne badania interwencyjnego, którego podstawowym celem była ocena bezpieczeństwa pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawanych zabiegowi PCI z założeniem stentu. Dane dotyczące skuteczności w tej populacji są ograniczone. Brak dostępnych danych dla takich pacjentów z udarem lub przemijającym napadem niedokrwiennym w wywiadzie [1].

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Wraz z wiekiem wzrastać może ryzyko wystąpienia krwotoku [1].

## Reakcje skórne

Poważne reakcje skórne, włączając zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i zespół DRESS, były zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu i związane ze stosowaniem rywaroksabanu. Ryzyko wystąpienia tych działań jest prawdopodobnie największe na początku terapii; większość powikłań notowano w ciągu pierwszych tygodni leczenia. Stosowanie rywaroksabanu powinno zostać przerwane po wystąpieniu pierwszych poważnych reakcji skórnych (np. rozległych, ostrych i (lub) z towarzyszącym powstawaniem pęcherzy) lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości w połączeniu ze zmianami na błonach śluzowych [1].

## Informacje dotyczące substancji pomocniczych

Xarelto zawiera laktozę. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy [1].

## Zdarzenia niepożądane

Bardzo częste i częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rywaroksabanu (produkt leczniczy Xarelto) przedstawiono poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rywaroksabanu (produkt leczniczy Xarelto)\* [1]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
x	niedokrwistość (w tym wyn k odpowiedniego parametru laboratoryjnego), zawroty głowy, ból głowy, krwotok oczny (w tym krwotok podspojówkowy), niedociśnienie tętnicze, krwiak, krwawienie z nosa, krwioplucie, krwawienie z dziąseł, krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z odbytnicy), bóle brzucha oraz żołądka i jelit, niestrawność, nudności, zaparcie <sup>a</sup> , biegunka, wymioty <sup>a</sup> , świąd (w tym niezbyt częste przypadki świądu uogólnionego), wysypka, siniaczenie, krwotok skórny i podskórny, ból kończyny <sup>a</sup> , krwotok z układu moczowo-płciowego (w tym krwiomocz i nadmierne krwawienie miesiączkowe <sup>b</sup> ), zaburzenie czynności nerek (w tym zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi) <sup>a</sup> , gorączka <sup>a</sup> , obrzęk obwodowy, ogólne obniżenie siły i energii (w tym zmęczenie i astenia), zwiększenie aktywności aminotransferaz, krwotok po zabiegu medycznym (w tym niedokrwistość pooperacyjna i krwotok z rany), stłuczenie, wydzielina z rany <sup>a</sup>

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych Charakterystykach Produktów Leczniczych (ChPL).

\* Zastosowano z góry zdefiniowane selektywne podejście do zbierania zdarzeń niepożądanych. Ponieważ częstość występowania działań niepożądanych nie zwiększyła się i nie zidentyfikowano nowych działań niepożądanych, obliczenia częstości występowania przedstawione w tej tabeli nie uwzględniają danych z badania COMPASS.

a) Obserwowane w profilaktyce żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów po przebytej planowej aloplastyce stawu biodrowego lub kolanowego.

b) Obserwowane w leczeniu i profilaktyce nawrotów zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) jako bardzo częste u kobiet w wieku <55 lat.

## Status rejestracyjny

Rywaroksaban (produkt leczniczy Xarelto, podmiot odpowiedzialny Bayer AG) otrzymał w dniu 30 września 2008 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej, które ostatnio zostało przedłużone 22 maja 2018 roku [1].



## Status refundacyjny w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku, produkt leczniczy Xarelto jest refundowany w ramach katalogu otwartego (załącznik A do obwieszczenia) [52].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

**Tabela 20.**  
Preparaty rywaroksabanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57]

Preparat	Wytwórca
Xarelto	Bayer AG <sup>a,b</sup> ; Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l. <sup>b</sup>

a) Podmiot odpowiedzialny.

b) Wytwórca.

W Polsce zarejestrowany jest też preparat Runaplast, jednak do momentu wygaśnięcia ochrony patentowej nie jest on dostępny w Polsce.

## 7.2. Kwas acetylosalicylowy

W związku z dużą liczbą dostępnych w Polsce preparatów kwasu acetylosalicylowego, niniejszy rozdział przygotowano w oparciu o wybrane charakterystyki produktów leczniczych (Abrea, Acard, Aspirin Cardio). Informacje dotyczące pozostałych produktów leczniczych znajdują się w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych [54–56, 109–133].

### Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory agregacji płytek krwi (kod ATC: B01AC06) [54–56, 121].

### Mechanizm działania

Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych i antyagregacyjnych. Jego mechanizm działania polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, a tym samym hamowaniu syntezy prostanoidów: prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), prostaglandyny I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) oraz tromboksanu A<sub>2</sub> [121].

Kwas acetylosalicylowy hamuje agregację płytek krwi przez blokowanie syntezy tromboksanu A<sub>2</sub> w płytkach. Ten mechanizm jest wynikiem nieodwracalnego hamowania enzymu – cyklooksygenazy (COX-1), a co za tym idzie – syntezy prostanoidów oraz tromboksanu A<sub>2</sub>. Działanie to utrzymuje się do czasu pojawienia się nowej generacji płytkowej, ponieważ płytki krwi nie są w stanie zresyntezować tego enzymu. Przypuszcza się, że kwas acetylosalicylowy wywiera także inne działania hamujące na płytki krwi [121].



## Postać farmaceutyczna

Kwas acetylosalicylowy (produkty lecznicze Acard oraz Abrea) występują w następującej postaci farmaceutycznej:

- Acard 75 mg tabletki dojelitowe
  - Jedna tabletkę dojelitowa zawiera 75 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*). Tabletkę dojelitowe są w kształcie serca, barwy białej lub prawie białej, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni;
- Acard 150 mg tabletki dojelitowe
  - Jedna tabletkę dojelitowa zawiera 150 mg kwasu acetylosalicylowego (*Acidum acetylsalicylicum*). Tabletkę są okrągłe, barwy białej lub prawie białej, obustronnie wypukłe, o gładkiej powierzchni;
- Abrea 75 mg tabletki dojelitowe
  - Każda tabletkę dojelitowa zawiera 75 mg kwasu acetylosalicylowego. Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, o średnicy około 7,2 mm;
- Abrea 100 mg tabletki dojelitowe
  - Każda tabletkę dojelitowa zawiera 100 mg kwasu acetylosalicylowego. Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, o średnicy około 8,1 mm;
- Abrea 160 mg tabletki dojelitowe
  - Każda tabletkę dojelitowa zawiera 160 mg kwasu acetylosalicylowego. Żółte, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, o średnicy około 9,2 mm [54–56, 121].

## Wskazania do stosowania

Choroba niedokrwienna serca oraz wszelkie sytuacje kliniczne, w których celowe jest hamowanie agregacji płytek krwi:

- zapobieganie zawałowi serca u osób dużego ryzyka;
- zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową;
- świeży zawał serca lub podejrzenie świeżego zawału serca;
- niestabilna choroba wieńcowa;
- prewencja wtórna u osób po przebytych zawałach serca;
- stan po wszczepieniu pomostów aortalno-wieńcowych, angioplastyce wieńcowej;
- zapobieganie napadom przejściowego niedokrwienia mózgu (TIA) i niedokrwiennego udaru mózgu u pacjentów z TIA;
- po przebytych udarach niedokrwinnym mózgu u pacjentów z TIA;
- u osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych;
- zapobieganie zakrzepicy naczyń wieńcowych u pacjentów z mnogimi czynnikami ryzyka;
- zapobieganie zakrzepicy żyłnej i zatorowi płuc u pacjentów długotrwale unieruchomionych, np. po dużych zabiegach chirurgicznych jako uzupełnienie innych sposobów profilaktyki [54–56].

## Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

*Profilaktyka wtórna zawału mięśnia sercowego:* Zalecana dawka wynosi 75–160 mg raz na dobę [56].

*Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową:* Zalecana dawka wynosi 75–160 mg raz na dobę [56].

*Profilaktyka wtórna przemijającego napadu niedokrwiennego mózgu (TIA) i incydentów niedokrwienych mózgowo-naczyniowych (CVA), pod warunkiem wykluczenia krwawienia śródmózgowego:* Zalecana dawka wynosi 75–325 mg raz na dobę [56].

*U osób z zarostową miażdżycą tętnic obwodowych:* Zwykle 1 tabletki dojelitowa (75 mg) lub 1 tabletki dojelitowa (150 mg) na dobę [54, 55].

### Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy połykać w całości popijając wystarczającą ilością płynu (½ szklanki wody). Ze względu na otoczkę chroniącą żołądek przed podrażnieniem, nie należy tabletek kruszyć, łamać, ani żuć [56].

### **Przeciwwskazania**

Kwas acetylosalicylowy (produkty lecznicze Acard oraz Aspirin Cardio) przeciwwskazany jest w następujących przypadkach:

- w przypadku nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy, inne salicyłany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- u pacjentów ze skazą krwotoczną,
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca,
- u pacjentów z napadami tzw. astmy aspirynowej w wywiadzie, wywołanymi podaniem salicylanów lub substancji o podobnym działaniu, szczególnie niesteroidowych leków przeciwzapalnych,
- jednocześnie z metotreksatem w dawkach 15 mg na tydzień lub większych,
- w ostatnim trymestrze ciąży,
- u dzieci w wieku do 12 lat w przebiegu infekcji wirusowych ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a – rzadko występującej, ale ciężkiej choroby powodującej uszkodzenie wątroby i mózgu [54, 55, 121].

## Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Znaczna część podanych poniżej ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczy kwasu acetylosalicylowego stosowanego w dawkach konwencjonalnych, tj. od 1 g do 3 g na dobę i wystąpienie tych reakcji jest mało prawdopodobne przy stosowaniu małych dawek produktu [54, 55].

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie:

- w pierwszym i drugim trymestrze ciąży,
- w okresie karmienia piersią,
- w przypadku nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne lub inne substancje alergizujące,
- podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych,
- podczas jednoczesnego stosowania ibuprofenu,
- u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek,
- u pacjentów z chorobą wrzodową lub krwawieniami z przewodu pokarmowego w wywiadzie,
- u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej,
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca [54, 55].

Kwas acetylosalicylowy może być stosowany u pacjentów z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne lub inne substancje alergizujące wyłącznie po rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści [54, 55].

Kwas acetylosalicylowy może powodować skurcz oskrzeli i wywoływać napady astmy lub inne reakcje nadwrażliwości. Czynniki ryzyka obejmują: astmę oskrzelową, przewlekłe choroby układu oddechowego, katar sienny z polipami błony śluzowej nosa. Ostrzeżenie to odnosi się także do pacjentów wykazujących reakcje alergiczne (np. odczyny skórne, świąd, pokrzywka) na inne substancje [54, 55, 121].

U pacjentów ze zwiększoną skłonnością do krwawień (hemofilia, niedobór witaminy K), przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. pochodne kumaryny lub heparynę – z wyjątkiem leczenia heparyną w małych dawkach) zastosowanie kwasu acetylosalicylowego należy rozważyć, uwzględniając stosunek ryzyka do korzyści [54, 55].

Kwas acetylosalicylowy należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek [54, 55].

Należy rozważyć stosowanie produktu leczniczego u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono owrzodzenie żołądka i (lub) dwunastnicy, ponieważ może się uczynić choroba wrzodowa oraz mogą wystąpić krwawienia z przewodu pokarmowego [54, 55].

Kwas acetylosalicylowy, ze względu na działanie antyagregacyjne, może powodować wydłużenie czasu krwawienia podczas lub po zabiegach chirurgicznych (włącznie z niewielkimi zabiegami, np. ekstrakcją

zębą). Nie należy podawać kwasu acetylosalicylowego na 5 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, zwłaszcza okulistycznym i otologicznym [54, 55, 121].

Kwas acetylosalicylowy, nawet w małych dawkach, hamuje wydalanie kwasu moczowego. U pacjentów ze zmniejszonym wydalaniem kwasu moczowego produkt leczniczy może wywołać napad dny moczanowej [54, 55, 121].

Dzieci i młodzież z objawami infekcji wirusowej, występującej z gorączką lub bez nie powinni przyjmować kwasu acetylosalicylowego bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. W przypadku infekcji wirusowych, szczególnie takich jak: grypa typu A i B oraz ospa wietrzna, istnieje ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a – rzadkiej, ale zagrażającej życiu choroby wymagającej natychmiastowej interwencji lekarskiej. Ryzyko może zwiększyć się, jeżeli w trakcie tych chorób, zostanie podany kwas acetylosalicylowy. Uporczywe wymioty występujące w czasie trwania chorób wirusowych mogą być objawem zespołu Reye'a [121].

### Zdarzenia niepożądane

Częste zdarzenia niepożądane (brak zdarzeń bardzo częstych) związane ze stosowaniem kwasu acetylowego (produkty lecznicze Acard oraz Abrea) przedstawiono poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Częste zdarzenia niepożądane oraz bardzo częste częstości związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (produkty lecznicze Acard oraz Abrea) [54–56]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
x	zwiększona skłonność do krwawienia, niestrawność, nudności, wymioty, biegunka

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często.

Nie przedstawiano zdarzeń niepożądanych, występujących niezbyt często, rzadko oraz bardzo rzadko. Te listy zdarzeń niepożądanych są dostępne w poszczególnych charakterystykach produktów leczniczych (ChPL).

a) Objawy mogą utrzymywać się przez 4 do 8 dni po przerwaniu stosowania kwasu acetylosalicylowego. Skutkiem może być zwiększone ryzyko krwawienia podczas zabiegów chirurgicznych. Istniejące (krwawe wymioty, smoliste stolce) lub utajone krwawienie z przewodu pokarmowego, które mogą powodować niedokrwistość z niedoboru żelaza (częstsze po zastosowaniu dużych dawek).

### Status rejestracyjny

Kwas acetylosalicylowy (produkt leczniczy Alka-Prim, podmiot odpowiedzialny Zakłady Farmaceutyczne Polpharma SA) otrzymał w dniu 10 listopada 1977 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Polski, które ostatnio zostało przedłużone 23 maja 2014 roku [117].

### Status refundacyjny w Polsce

Wszystkie dostępne w Polsce preparaty kwasu acetylosalicylowego są zaliczane do produktów wydawanych bez przepisu lekarza (OTC, ang. *over the counter*) [57].

## Wytwórcy i preparaty dostępne w Polsce

Tabela 22.

Preparaty kwasu acetylosalicylowego dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57, 134]


Preparat	Wytwórca
Abrea	Krka, d.d., Novo mesto <sup>a,b</sup> ; TAD Pharma GmbH <sup>b</sup>
Acard	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. <sup>a,b</sup> ; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie <sup>b</sup>
Acard 150 mg	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. <sup>a,b</sup> ; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. Oddział Produkcyjny w Nowej Dębie <sup>b</sup>
Acard 300 mg	Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne POLFA S.A. <sup>a</sup> ; Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. <sup>b</sup>
Acesan	Sun-Farm Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; mibe GmbH Arzneimittel <sup>b</sup>
Acetylsalicylic Acid Sandoz	Sandoz GmbH <sup>a</sup> ; Actavis Ltd., Actavis ehf., Balkanpharma Dupnitsa AD <sup>b</sup>
Acoren	Wooller Limited Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Medicofarma S.A. <sup>b</sup>
Alepton	G.L. Pharma GmbH <sup>a,b</sup>
Anacard medica protect	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A. <sup>a,b</sup>
Asapirine 150 mg	Wooller Limited Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Medicofarma S.A. <sup>b</sup>
Aspicont	Medicofarma S.A. <sup>a,b</sup>
Aspifox Cardio	Actavis Group PTC ehf. <sup>a</sup> ; Actavis Ltd., Balkanpharma-Dupnitsa AD, Actavis ehf. <sup>b</sup>
Aspirin 300	Bayer Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Bayer Bitterfeld GmbH <sup>b</sup>
Aspirin Cardio	Bayer Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Bayer Bitterfeld GmbH <sup>b</sup>
Bestpirin	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Teva Operations Poland Sp. z o.o. <sup>b</sup>
Bonacard	Eubioco S.A. <sup>a</sup> ; Laboratorium Galenowe Olsztyn Sp. z o.o. <sup>b</sup>
Bonapiryna	Eubioco S.A. <sup>a</sup> ; Laboratorium Galenowe Olsztyn Sp. z o.o. <sup>b</sup>
Cardioas	Esculap International Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Zakład Farmaceutyczny "Amara" Sp. z o.o. <sup>b</sup>
Cardiopirin	PharmaSwiss Česká republika s.r.o. <sup>a</sup> ; Actavis Ltd., Actavis hf., Ba kanpharma-Dupnitsa AD, ICN Polfa Rzeszów S.A. <sup>b</sup>
Cardioteva	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Actavis Ltd., Balkanpharma-Dupnitsa AD, Actavis ehf. <sup>b</sup>
Encopirin Cardio 81	Medicofarma S.A. <sup>a,b</sup>
Eubiocard	Eubioco S.A. <sup>a</sup> ; Laboratorium Galenowe Olsztyn Sp. z o.o. <sup>b</sup>
Eupirin	Eubioco S.A. <sup>a</sup> ; Laboratorium Galenowe Olsztyn Sp. z o.o. <sup>b</sup>

Preparat	Wytwórca
<b>Lecardi</b>	Chemiczno-Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy ESPEFA <sup>a,b</sup>
<b>Neuroas</b>	Esculap International Sp. z o.o. <sup>a</sup> ; Zakład Farmaceutyczny "Amara" Sp. z o.o. <sup>b</sup>
<b>Polocard</b>	Pfizer Corporation Austria GmbH <sup>a</sup> ; Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.r.l. <sup>b</sup>
<b>Polopiryna S</b>	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A. <sup>a,b</sup>
<b>Proficar</b>	Adamed Sp. z o.o. <sup>a,b</sup> ; Polfarmex S.A. <sup>b</sup>
<b>Acticard</b>	Medicofarma S.A. <sup>a,b</sup>

a) Podmiot odpowiedzialny.

b) Wytwórca.

## 8. Bibliografia

1. EMA. (2019) ChPL Xarelto (rywaroksaban). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_pl.pdf).
2. 
3. CAPRIE Steering Committee. (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348(9038):1329–1339.
4. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak K-H, Mas J-L, i in. (2007) Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49(19):1982–1988.
5. Collaboration AT (ATT). (2009) Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet* 373(9678):1849–1860.
6. (2016) CAD and Chronic Kidney Disease. Dostęp: <https://www.thecardiologyadvisor.com/cardiology/cad-and-chronic-kidney-disease/article/583358/> (8.1.2019).
7. ESC. (2013) Wytuczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. Dostęp: [http://www.ptkardio.pl/Wytuczne\\_ESC\\_dotyczace\\_postepowania\\_w\\_stabilnej\\_chorobie\\_wiencowej\\_w\\_2013\\_roku-2031](http://www.ptkardio.pl/Wytuczne_ESC_dotyczace_postepowania_w_stabilnej_chorobie_wiencowej_w_2013_roku-2031).
8. Dumaine RL, Montalescot G, Steg PG, Ohman EM, Eagle K, Bhatt DL, REACH Registry Investigators. (2009) Renal function, atherothrombosis extent, and outcomes in high-risk patients. *Am. Heart J.* 158(1):141-148.e1.
9. Budaj A, Beręsewicz A, Undas A, Pasiński T. Choroba niedokrwienne serca W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2018.
10. Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Kardynała Wyszyńskiego. Choroba wieńcowa. Dostęp: <https://www.ikard.pl/choroba-wienkowa.html>.
11. WHO. ICD-10 Version:2016. Dostęp: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/I70-I79> (30.5.2018).
12. Lekston A, Kurek A, Tynior B. (2010) Upośledzona funkcja nerek w zawałe serca. *Folia Cardiologica* 5(3):122–129.
13. Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek W: *Gajewski P. Interna Szczeklika 2017* Kraków 2018.
14. Ministerstwo Zdrowia. (2018) Mapa potrzeb zdrowotnych w zakresie leczenia szpitalnego dla Polski. Dostęp: [http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/00\\_polska.pdf](http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2018/05/00_polska.pdf).
15. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 edition.
16. NIZP-PZH. (2016) Tabele wynikowe Badania Chorobowości Szpitalnej Ogólnej 2016. Dostęp: <http://www.statystyka1.medstat.waw.pl/wyniki/TabelaEurostat2016szac.htm> (29.5.2018).
17. Engelbertz C, Reinecke H, Breithardt G, Schmieder RE, Fobker M, Fischer D, Schmitz B, Pinnschmidt HO, Wegscheider K, Pavenstädt H, Brand E. (2017) Two-year outcome and risk factors for mortality in patients with coronary artery disease and renal failure: The prospective, observational CAD-REF Registry. *Int. J. Cardiol.* 243:65–72.
18. Ochała A, Siudak Z, Legutko J, Parma R, Chmielak Z, Bartuś S, Dobrzycki S, Grygier M, Moszura T, Pawłowski T, Dudek D. (2015) Interwencje przezskórne w kardiologii w Polsce w 2014 roku. Raport Zarządu Asocjacji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego (AISN PTK). *Kardiologia Polska* 73(89):672–675.
19. (2016) Rejestr głównych typów operacji kardiologicznych w 2015 r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce (wg Krajowego Rejestru Operacji Kardiologicznych KROK, Warszawa, 2016). *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 13(2):185–188.
20. Strzelecki Z, Szyborski J. Statystyka zgonów i umieralności z powodu chorób układu krążenia w: „Zachorowalność i umieralność na choroby układu krążenia a sytuacja demograficzna Polski” pod redakcją naukową prof. Zbigniewa Strzeleckiego oraz prof. Janusza Szyborskiego. Dostęp: [https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/22/1/1/statystyka\\_umieralnosci\\_w\\_wyniku\\_chuk.pdf](https://stat.gov.pl/files/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5468/22/1/1/statystyka_umieralnosci_w_wyniku_chuk.pdf).
21. Zakład Ubezpieczeń Społecznych. (2017) Portal statystyczny. Dostęp: <http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>.
22. MOCNESERCE.pl Jak powstaje blaszka miażdżycowa? Dostęp: <http://www.mocneserce.pl/5,17/aktualnosci.jak-powstaje-blaszka-miazdzycowa.html> (6.6.2018).



23. Yellow line. Mechanizm powstawania miażdżycy Choroby wewnętrzne. Dostęp: <http://kultowedobranocki.pl/choroby-wewnetrzne/mechanizm-powstawania-miazdzycy> (6.6.2018).
  24. Atherosclerosis. Dostęp: [https://www.barewalls.com/art-print-poster/atherosclerosis\\_bwc26298284.html](https://www.barewalls.com/art-print-poster/atherosclerosis_bwc26298284.html) (11.1.2019).
  25. Hamrefors V. (2017) Common genetic risk factors for coronary artery disease: new opportunities for prevention? *Clin Physiol Funct Imaging* 37(3):243–254.
  26. Hamon M, Lemesle G, Tricot O, Meurice T, Deneve M, Dujardin X, Brufau JM, Bera J, Lamblin N, Bauters C. (2014) Incidence, source, determinants, and prognostic impact of major bleeding in outpatients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 64(14):1430–1436.
  27. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. (2015) Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur. Heart J.* 36(19):1163–1170.
  28. Tangri N, Ferguson TW, Whitlock RH, Rigatto C, Jassal DS, Kass M, Toleva O, Komenda P. (2017) Long term health outcomes in patients with a history of myocardial infarction: A population based cohort study. *PLOS ONE* 12(7):e0180010.
  29. Dalén M, Ivert T, Holzmann MJ, Sartipy U. (2015) Coronary artery bypass grafting in patients 50 years or younger: a Swedish nationwide cohort study. *Circulation* 131(20):1748–1754.
  30. ESC. (2016) Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. Dostęp: [http://www.ptkardio.pl/Wytyczne\\_ESC\\_dotyczace\\_prewencji\\_chorob\\_ukladu\\_sercowo\\_naczyniowego\\_w\\_praktyce\\_klinicznej\\_w\\_2016\\_roku-2659](http://www.ptkardio.pl/Wytyczne_ESC_dotyczace_prewencji_chorob_ukladu_sercowo_naczyniowego_w_praktyce_klinicznej_w_2016_roku-2659).
  31. Parol G, Kobylecka M, Bakoń L. (2014) Nieinwazyjna diagnostyka choroby niedokrwiennej serca — którą opcję diagnostyczną wybrać? *Folia Cardiologia* 9(2):197–204.
  32. ESC. (2017) Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS.
  33. Lelonek M. (2006) Stabilna choroba wieńcowa. Dostęp: <http://kardiologia.umed.pl/dokumenty/2013/Stabilna%20choroba%20wiecowa.pdf>.
  34. Gadula-Gacek E, Bielka A, Poloński L. (2014) Kardiologiczny zespół X — diagnostyka, leczenie i rokowanie. *Choroby Serca i Naczyń* 11(5):265–274.
  35. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas J-L, Ohman EM, Hirsch AT, Röther J, Salette G, Goto S, Smith SC, Liao C-S, Wilson PWF, Steg PG. (2009) Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 30(19):2318–2326.
  36. Steg PG, Greenlaw N, Tendera M, Tardif J-C, Ferrari R, Al-Zaibag M, Dorian P, Hu D, Shalnova S, Sokn FJ, Ford I, Fox KM, Prospective Observational Longitudinal Registry of Patients With Stable Coronary Artery Disease (CLARIFY) Investigators. (2014) Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Intern Med* 174(10):1651–1659.
  37. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. (2017) Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 17(1):53.
  38. Kern DM, Mellström C, Hunt PR, Tunceli O, Wu B, Westergaard M, Hammar N. (2016) Long-term cardiovascular risk and costs for myocardial infarction survivors in a US commercially insured population. *Curr Med Res Opin* 32(4):703–711.
  39. Connerney I, Sloan RP, Shapiro PA, Bagiella E, Seckman C. (2010) Depression Is Associated With Increased Mortality 10 Years After Coronary Artery Bypass Surgery. *Psychosomatic Medicine* 72(9):874–881.
  40. Carney RM, Freedland KE. (2008) Depression in patients with coronary heart disease. *Am. J. Med.* 121(11 Suppl 2):S20-27.
  41. Timberlake N, Klinger L, Smith P, Venn G, Treasure T, Harrison M, Newman SP. (1997) Incidence and patterns of depression following coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res* 43(2):197–207.
  42. Zaninotto P, Sacker A, Breeze E, McMunn A, Steptoe A. (2016) Gender-specific changes in well-being in older people with coronary heart disease: evidence from the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Ment Health* 20(4):432–440.
  43. Ochotny R. (2007) Leczenie stabilnej choroby wieńcowej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 1(3):221–235.
  44. Rywaroksaban w prewencji wtórnej chorób sercowo-naczyniowych – badanie COMPASS. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/177362> (11.1.2019).
- 
46. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, Widimsky P, Hori M, Avezum A, Piegas LS, Branch KRH, i in. (2017) Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 377(14):1319–1330.
  47. ESC i EACTS. (2017) Uaktualnione stanowisko ESC dotyczące stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej w chorobie wieńcowej w 2017 roku, przygotowane we współpracy z EACTS. Dostęp:



- [http://www.ptkardio.pl/Uaktualnione\\_stanowisko\\_ESC\\_dotyczace\\_stosowania\\_podwójnej\\_terapii\\_przeciwpłytkowej\\_w\\_chorobie\\_wieńcowej\\_w\\_2017\\_roku\\_przygotowane\\_we\\_współpracy\\_z\\_EACTS-2911](http://www.ptkardio.pl/Uaktualnione_stanowisko_ESC_dotyczace_stosowania_podwójnej_terapii_przeciwpłytkowej_w_chorobie_wieńcowej_w_2017_roku_przygotowane_we_współpracy_z_EACTS-2911).
48. Podolec P, Filipiak KJ, Undas A, Pająk A, Godycki-Ćwirko M, Drygas W, Zdrojewski T, Jankowski P, Podolec J, Komar M, Sarnecka A, Kozek E, Czarnecka D, Małecki M, Nowicka G, i in. (2017) Polish Forum for Prevention Guidelines on Prophylactic Pharmacotherapy: update 2017. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 75(5):508–511.
  49. NICE. (2011) Stable angina: management CG126. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg126/chapter/1-Guidance>.
  50. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RYK, Lim MJ, i in. (2012) 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 126(25):3097–3137.
  51. Mancini GBJ, Gosselin G, Chow B, Kostuk W, Stone J, Yvorchuk KJ, Abramson BL, Cartier R, Huckell V, Tardif J-C, Connelly K, Ducas J, Farkouh ME, Gupta M, Juneau M, i in. (2014) Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Stable Ischemic Heart Disease. *Canadian Journal of Cardiology* 30(8):837–849.
  52. (2018) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2019 roku. Załącznik do obwieszczenia. Dostęp: [https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik\\_do\\_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e](https://www.gov.pl/documents/292343/436711/Za%C5%82%C4%85cznik_do_obwieszczenia2019.pdf/0200103f-ceac-0e74-788f-9abe754f4c1e).
  53. ► Brilique (tikagrelor) - Medycyna Praktyczna. Dostęp: <https://bazalekow.mp.pl/lek/75956,Brilique-tabletki-powlekane> (14.1.2019).
  54. ChPL Acard (kwas acetylosalicylowy) 75mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=214> (5.6.2018).
  55. ChPL Acard 150mg (kwas acetylosalicylowy) 150mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37417> (5.6.2018).
  56. ChPL Abrea (kwas acetylosalicylowy) 75,100,160mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=36498> (5.6.2018).
  57. (2018) Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 16 kwietnia 2018 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM\\_MZ/2018/23/journal/4509](http://dziennikmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2018/23/journal/4509) (19.4.2018).
  58. ChPL Brilique (tikagrelor). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001241/WC500100494.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf).
  59. ChPL Efiend (prasugrel). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000984/WC500021971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf).
  60. ChPL Aclostin (tyklopidyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Aclostin\\_tab\\_pow.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Aclostin_tab_pow.pdf).
  61. ChPL Apo-Clodin (tyklopidyna). Dostęp: [http://chpl.com.pl/data\\_files/2011-10-05\\_apo-clodin,\\_chpl,\\_clean,\\_16.09.2011.pdf](http://chpl.com.pl/data_files/2011-10-05_apo-clodin,_chpl,_clean,_16.09.2011.pdf).
  62. ChPL Ifapidin (tyklopidyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Ifapidin\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Ifapidin_tabl_powl.pdf).
  63. ChPL Iclopid (tyklopidyna). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Iclopid\\_tabl\\_powl.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Iclopid_tabl_powl.pdf).
  64. ChPL Agregex (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22097>.
  65. ChPL Areplex (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19588>.
  66. ChPL Carder (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22170>.
  67. ChPL Clopidix (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13977>.
  68. ChPL Clopidogrel Apotex (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_ClopidogrelApotex.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ClopidogrelApotex.pdf).
  69. ChPL Clopidogrel Bluefish (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22375>.
  70. ChPL Clopidogrel Genoptim (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/38\\_ClopidogrelGenoptim.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/38_ClopidogrelGenoptim.pdf).
  71. ChPL Clopidogrel Teva (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_ClopidogrelTeva.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_ClopidogrelTeva.pdf).
  72. ChPL Grepid (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Grepid.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Grepid.pdf).

73. ChPL Pegorel (klopidogrel). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Pegorel.pdf>.
74. ChPL Plavocorin (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22230>.
75. ChPL Trombex (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Trombex\\_tablpowl\\_trzydawki.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Trombex_tablpowl_trzydawki.pdf).
76. ChPL Vixam (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/VIXAM\\_ChPL.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/VIXAM_ChPL.pdf).
77. ChLP Zyllt (klopidogrel). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/25\\_Zyllt.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/25_Zyllt.pdf).
78. ChPL Clopidogrel Krka (klopidogrel). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29054>.
79. ChPL Clopidogrel Acino (klopidogrel). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/clopidogrel-acino/>.
80. ChPL Clopidogrel ratiopharm (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150219130843/anx\\_130843\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150219130843/anx_130843_pl.pdf).
81. ChPL Clopidogrel GSK (klopidogrel). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc23630/clopidogrel-gsk-dokument.pdf>.
82. ChPL Clopidogrel Mylan (klopidogrel).
83. ChLP Clopidogrel Ranbaxy (klopidogrel). Dostęp: [https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl\\_clopidogrel\\_ranbaxy\\_0.pdf](https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/chpl_clopidogrel_ranbaxy_0.pdf).
84. ChPL Clopidogrel Zentiva (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137479/anx\\_137479\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137479/anx_137479_pl.pdf).
85. ChPL Egitromb (klopidogrel). Dostęp: <http://nedo.gumed.edu.pl/chpl/Egitromb75.pdf>.
86. ChPL Iscover (klopidogrel). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200408028147/anx\\_8147\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200408028147/anx_8147_pl.pdf).
87. ChPL Plavix (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160208134122/anx\\_134122\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160208134122/anx_134122_pl.pdf).
88. ChPL Clopidogrel BGR (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138030/anx\\_138030\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170522138030/anx_138030_pl.pdf).
89. ChPL Clopidogrel TAD (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160527135160/anx\\_135160\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160527135160/anx_135160_pl.pdf).
90. ChPL Clopidogrel HCS (klopidogrel). Dostęp: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010102886730/anx\\_86730\\_pl.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2010/2010102886730/anx_86730_pl.pdf).
91. ChPL Lofradylk (klopidogrel). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/lofradyk/>.
92. ChPL Nofardom (klopidogrel). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/nofardom/>.
93. ChPL Clopidogrel ratiopharm GmbH (klopidogrel). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135076/anx\\_135076\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160602135076/anx_135076_pl.pdf).
94. ChPL Clopidogrelum 123ratio (klopidogrel). Dostęp: <https://gdziepolek.blob.core.windows.net/product-documents/doc27476/clopidogrelum-123ratio-dokument.pdf>.
95. ChPL DuoPlavin (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137486/anx\\_137486\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170403137486/anx_137486_pl.pdf).
96. ChPL Clopidogrel/Acetylsalicylic acid Zentiva (klopidogrel i kwas acetylosalicylowy). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137361/anx\\_137361\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170329137361/anx_137361_pl.pdf).
97. SMC. Rivaroxaban (brand name: Xarelto®) for the prevention of atherothrombotic events 2128 11 February 2019. Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4151/decision-explained-rivaroxaban-final.pdf>.
98. PBAC. March 2019 PBAC outcomes –1st decisions not to recommend. Rivaroxaban. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2019-03/first-time-decisions-not-to-recommend-03-2019.pdf>.
99. SMC. (2018) rivaroxaban (Xarelto). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/rivaroxaban-xarelto-fullsubmission-smc2128/> (9.1.2019).
100. NICE. (2018) Rivaroxaban for preventing major cardiovascular events in people with coronary or peripheral artery disease (ID1397) [GID-TA10347]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10347/documents/final-scope>.
101. PBAC. (2019) March 2019 PBAC Meeting Agenda. Rivaroxaban. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/agenda/pdf/2019/PBAC-meeting-agenda-March-2019.pdf>.
102. Banasiak W, Wilkins A, Pociupany R, Ponikowski P. (2008) Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiol Pol* 66(6):642–649; discussion 650.
103. Stępińska J, Marona M, Greenlaw N, Steg G, Polish Clarify Investigators. (2014) Heart rate and the use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease: Polish baseline results of the CLARIFY registry. *Kardiol Pol* 72(11):1156–1164.

104. Erglis A, Mintale I, Latkovskis G, Balode I, Jegere S, Bajare I, Rozenbergs A, Greenlaw N, Ferrari R, Steg PG, CLARIFY registry investigators. (2015) Management of coronary artery disease patients in Latvia compared with practice in Central-Eastern Europe and globally: analysis of the CLARIFY registry. *Medicina (Kaunas)* 51(4):240–246.
105. Komajda M, Weidinger F, Kerneis M, Cosentino F, Cremonesi A, Ferrari R, Kownator S, Steg PG, Tavazzi L, Valgimigli M, Szwed H, Majda W, Olivari Z, Van Belle E, Shlyakhto EV, i in. (2016) EURObservational Research Programme: the Chronic Ischaemic Cardiovascular Disease Registry: Pilot phase (CICD-PILOT). *Eur. Heart J.* 37(2):152–160.
106. AOTMiT. Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytuczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytuczne_hta/2016/20160913_Wytuczne_AOTMiT.pdf) (22.11.2017).
107. ChPL Runaplast (rywaroksaban) 10mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37885-c>.
108. ChPL Runaplast (rywaroksaban) 15, 20mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=37886-c>.
109. ChPL Acard 300mg (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37539>.
110. ChPL Acesan (kwas acetylosalicylowy) 30mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=229>.
111. ChPL Acesan (kwas acetylosalicylowy) 50mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=230>.
112. ChPL Acesan (kwas acetylosalicylowy) 75mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=231> (5.6.2018).
113. ChPL Acetylsalicylic Acid Sandoz (kwas acetylosalicylowy) 100mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34043>.
114. ChPL Acoren (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35866>.
115. ChPL Actocard (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <https://baza-lekow.com.pl/actocard/>.
116. ChPL Alepton (kwas acetylosalicylowy) 75, 100, 160mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34725>.
117. ChPL Alka-Prim (kwas acetylosalicylowy) 330mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=391>.
118. ChPL Anacard medica protect (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29933>.
119. ChPL Asapirine 150mg (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35867>.
120. ChPL Aspicon (kwas acetylosalicylowy) 75mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=35854>.
121. ChPL Aspirin Cardio (kwas acetylosalicylowy) 100mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=785>.
122. ChPL Bonacard (kwas acetylosalicylowy) 75, 150mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34835>.
123. ChPL Bonapiryna (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37322>.
124. ChPL Cardioas (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37697>.
125. ChPL Cardioteva (kwas acetylosalicylowy) 75, 150mg. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=25579>.
126. ChPL Encopirin Cardio 81 (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10381>.
127. ChPL Eubiocard (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34900>.
128. ChPL Eupirin (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37321>.
129. ChPL Lecardi (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=34449>.
130. ChPL Neuroas (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=37695>.

131. ChPL Polocard (kwas acetylosalicylowy) 75,150mg. Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7713>.
132. ChPL\_PolopirynaS (kwas acetylosalicylowy). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5440>.
133. ChPL Proficar (kwas acetylosalicylowy). Dostęp:  
<http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=9697>.
134. Biuletyn URPL Luty 2018. Dostęp: [http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn\\_2018-02\\_EAN.pdf](http://bip.urpl.gov.pl/sites/default/files/zalaczniki/Biuletyn_2018-02_EAN.pdf).

## 9. Spis tabel, wykresów i rysunków

		8
Tabela 2.	Zapadalność i chorobowość na chorobę niedokrwinną serca w Polsce w 2015 roku [15]	11
Tabela 3.	Współwystępowanie CAD, CKD oraz MI w wywiadzie wśród pacjentów z niemieckiego rejestru CAD-REF (2008–2011) [17]	12
Tabela 4.	Liczba pacjentów hospitalizowanych z powodu zawału serca w 2016 roku oraz liczba zabiegów kardiologicznych wykonanych w Polsce w 2014 roku [16, 18, 19]	13
Tabela 5.	Liczba zgonów spowodowanych chorobą niedokrwinną serca w 2014 roku [15]	13
		14
Tabela 7.	Badania biochemiczne i obrazowe przeprowadzane w ramach diagnostyki stabilnej CAD [7, 31]	17
Tabela 8.	Leki stosowane w redukcji objawów i w leczeniu prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów ze stabilną CAD [7, 32]	22
Tabela 9.	Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej we wtórnej prewencji CAD	26
Tabela 10.	Klasy zaleceń oraz poziomy wiarygodności danych poszczególnych towarzystw/organizacji wydających wytyczne praktyki klinicznej stosowanych w tabeli ze szczegółowymi wytycznymi praktyki klinicznej we wskazaniu wtórna prewencja w stabilnej CAD [7, 30, 47, 50, 51]	28
Tabela 11.	Szczegółowe wytyczne praktyki klinicznej we wskazaniu wtórna prewencja w stabilnej CAD	28
Tabela 12.	Leki przeciwpłytkowe – status rejestracyjny w Unii Europejskiej oraz status refundacyjny w Polsce	31
Tabela 13.	Ceny preparatów zawierających kwas acetylosalicylowy w Polsce na podstawie danych z portalu medycyna praktyczna	36
Tabela 14.	Rekomendacje agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych we wtórnej prewencji w stabilnej CAD	38
Tabela 15.	Szczegółowy opis rekomendacji agencji HTA odnośnie do finansowania leków stosowanych we wtórnej prewencji w stabilnej CAD	38
Tabela 16.	Farmakoterapia stabilnej CAD w Polsce oraz w Europie	40
Tabela 17.	Podsumowanie wyboru komparatorów dla RVX + ASA	44
Tabela 18.	PICOS dla analizy klinicznej	46
Tabela 19.	Częste zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem rywaroksabanu (produkt leczniczy Xarelto)* [1]	55
Tabela 20.	Preparaty rywaroksabanu dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57]	56
Tabela 21.	Częste zdarzenia niepożądane oraz bardzo częste częstości związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego (produkty lecznicze Acard oraz Abrea) [54–56]	60
Tabela 22.	Preparaty kwasu acetylosalicylowego dostępne w Polsce oraz ich wytwórcy [57, 134]	61
Wykres 1.	Chorobowość szpitalna z powodu choroby niedokrwiennej serca w zależności od wieku w 2016 roku [16]	12
Wykres 2.	Przyczyny zgonów pacjentów po 65 r.ż. w Polsce [20]	13
Wykres 3.	Liczba zaświadczeń lekarskich wydanych z tytułu absencji chorobowej w ramach kodów ICD-10 I20 i I25 wydanych w latach 2015–2018* na podstawie danych ZUS [21]	14
Wykres 4.	Liczba dni absencji chorobowej dla kodów ICD-10 I20 i I25 wydanych w latach 2015–2018* na podstawie danych ZUS [21]	15
Wykres 5.	Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i ponownej hospitalizacji u pacjentów z CAD [35]	19
Wykres 6.	Pięcioletnia śmiertelność u pacjentów z CAD z podziałem na przyczynę zgonu [36]	19
Wykres 7.	Śmiertelność 1-rocza wśród pacjentów ze stabilną CAD [7]	20

Wykres 8. Śmiertelność 2-letnia wśród pacjentów z CAD oraz prawidłową lub zaburzoną czynnością nerek (dane z niemieckiego rejestru CAD-REF (2008–2011)) [17] .....	21
.....	8
Rysunek 2. Etapy związane z pojawieniem się wtórnej, stabilnej CAD .....	10
Rysunek 3. Etapy powstawania blaszki miażdżycowej opracowanie własne na podstawie [24] .....	16
Rysunek 4. Czynniki ryzyka wystąpienia CAD [25] .....	16
Rysunek 5. Działanie rywaroksabanu, w tym jego synergistyczne działanie z ASA w zapobieganiu tworzenia skrzepu krwi; opracowanie własne .....	23
Rysunek 6. Schemat leczenia w ramach prewencji wtórnej stabilnej CAD .....	27
Rysunek 7. Populacja zarejestrowana (CAD i/lub PAD) i populacja docelowa analiz (CAD + IRF + MI w wywiadzie) [2].....	42