

Analiza problemu decyzyjnego

EWOLOKUMAB (REPATHA®)

Kraków, marzec 2019

wersja: 1.0

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
1. Cel analizy.....	11
2. Problem zdrowotny.....	12
2.1. Definicja populacji docelowej.....	12
2.1.1. Uzasadnienie w kontekście niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych.....	13
2.2. Definicja, etiopatogeneza i klasyfikacja.....	13
2.2.1. Choroba wieńcowa (CAD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD).....	15
2.2.2. Zawał mięśnia sercowego.....	16
2.2.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS).....	17
2.2.4. Choroba tętnic obwodowych.....	19
2.3. Obraz kliniczny.....	20
2.3.1. Choroba wieńcowa (CAD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD).....	20
2.3.2. Zawał mięśnia sercowego.....	21
2.3.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS).....	21
2.3.4. Choroba tętnic obwodowych.....	22
2.4. Rokowanie.....	24
2.4.1. Zawał mięśnia sercowego.....	24
2.4.2. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS).....	26
2.4.3. Choroba tętnic obwodowych.....	26
2.5. Epidemiologia.....	27
2.5.1. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD).....	29
2.5.2. Zawał mięśnia sercowego.....	30
2.5.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS).....	31
2.5.4. Choroba tętnic obwodowych.....	31
2.5.5. Populacja docelowa.....	32
2.6. Rozpoznanie.....	39
2.6.1. Zawał mięśnia sercowego.....	39
2.6.2. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS).....	42

2.6.3. Choroba tętnic obwodowych	43
2.7. Postępowanie terapeutyczne w prewencji chorób sercowo-naczyniowych.....	44
3. Wytyczne i standardy postępowania.....	49
3.1. Leczenie hipolipemizujące jako prewencja wtórna ryzyka CVD	50
3.1.1. Cel terapii.....	50
3.1.2. Farmakoterapia.....	56
3.2. MVCAD, MI	62
4. Interwencja.....	67
4.1. Ewolokumab (Repatha®) [1]	67
5. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji	73
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów	77
6.1. W Produkty lecznicze refundowane w Polsce.....	78
7. Kierunki analityczne i zakres analiz.....	81
7.1. Analiza kliniczna	81
7.2. Analiza ekonomiczna	84
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	85
8. Aneks.....	87
8.1. Skale	87
8.2. Szczegółowe postępowanie terapeutyczne	90
8.3. Poziomy rekomendacji	93
8.4. Produkty lecznicze refundowane w Polsce	97
8.5. Proponowane zapisy programu lekowego wraz z uzasadnieniem kryteriów.....	102
8.6. Charakterystyka badania	106
8.7. Charakterystyki potencjalnych komparatorów	112
Spis tabel	147
Spis rysunków	149
Bibliografia.....	150

Indeks skrótów

AACE	Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych (ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>)
ABI	wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. <i>ankle-brachial index</i>)
ACC	Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne (ang. <i>American College of Cardiology</i>)
ACE	Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. <i>American College of Endocrinology</i>)
ACEI	Inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitor</i>)
ACS	ostre zespoły wieńcowe (ang. <i>acute coronary syndromes</i>)
AEf	analiza efektywności klinicznej (ang. <i>efficacy analysis</i>)
AEk	analiza ekonomiczna (ang. <i>economic analysis</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHA	Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>American Heart Association</i>)
AMI-PL	Narodowa Baza Danych Zawałów Serca
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	analiza problemu decyzyjnego (ang. <i>decision problem analysis</i>)
ApoB	apolipoproteina B (ang. <i>apolipoprotein B</i>)
APTT	czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (ang. <i>activated partial thromboplastin time</i>)
ASA	Amerykańskie Towarzystwo Udarowe (ang. <i>American Stroke Association</i>)
ASCVD	miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>)
AWMSG	Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych ang. (<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BIA	analiza wpływu na budżet (ang. <i>budget impact analysis</i>)

CABG	pomostowanie tętnic wieńcowych (ang. <i>coronary artery bypass grafting</i>)
CAD	choroba wieńcowa (ang. <i>coronary artery disease</i>)
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCS	Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>Canadian Cardiovascular Society</i>)
ChNS	choroba niedokrwienna serca
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CK	kinaza kreatyninowa (ang. <i>creatinine kinase</i>)
CK-MB	izoforma MB kinazy kreatyninowej (ang. <i>creatinine kinase MB isoform</i>)
CRP	białko C-reaktywne (ang. <i>C-reactive protein</i>)
CV	sercowo-naczyniowy (ang. <i>cardiovascular</i>)
CTA	angiografia metodą tomografii komputerowej (ang. <i>computed tomography angiography</i>)
cTn	troponina sercowa (ang. <i>cardiac troponin</i>)
cTnI	troponina sercowa I (ang. <i>cardiac troponin I</i>)
cTnT	troponina sercowa T (ang. <i>cardiac troponin T</i>)
CVD	choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DASH	Podejście dietetyczne, zatrzymujące nadciśnienie (ang. <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DSA	cyfrowa angiografia subtrakcyjna (ang. <i>digital subtraction angiography</i>)
DUS	ultrasonografia podwójna (ang. <i>duplex ultrasonography</i>)
DWI	obrazowanie dyfuzyjne (ang. <i>diffusion-weighted imaging</i>)
EAS	Europejskie Towarzystwo Miażdżycowe

	(ang. <i>European Atherosclerosis Society</i>)
eGFR	estymowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiografia (ang. <i>electrocardiography</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ESC	Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne (ang. <i>European Society of Cardiology</i>)
ESVS	Europejskie Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej (ang. <i>European Society for Vascular Surgery</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FH	hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>familial hypercholesterolemia</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i>)
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein</i>)
HDL-C	cholesterol frakcji o wysokiej gęstości (ang. <i>high-density lipoprotein cholesterol</i>)
HeFH	heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>heterozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HoFH	homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna (ang. <i>homozygous familial hypercholesterolemia</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IAS	Międzynarodowe Towarzystwo Miażdżycowe (ang. <i>International Atherosclerosis Society</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IL-6	interleukina 6 (ang. <i>interleukin 6</i>)
INR	wystandaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IS	udar niedokrwienny (ang. <i>ischemic stroke</i>)

IQWiG	Instytut Jakości i Efektywności w Opiece Medycznej (<i>de. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
KLRwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
LACS	udar zatokowy (<i>ang. lacunar syndrome</i>)
LDL	lipoproteina o niskiej gęstości (<i>ang. low-density lipoprotein</i>)
LDL-C	cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (<i>ang. low-density lipoprotein cholesterol</i>)
LDLR	receptor dla lipoprotein o niskiej gęstości (<i>ang. low density lipoprotein receptor</i>)
LEAD	choroba tętnic kończyn dolnych (<i>ang. lower extremity arterial disease</i>)
MI	zawał serca (<i>ang. myocardial infarction</i>)
MR	rezonans magnetyczny (<i>and. magnetic resonance</i>)
MVCAD	wielonaczyniowa choroba wieńcowa (<i>ang. multivessel coronary artery disease</i>)
NICE	Krajowy Instytut Doskonałości w Zakresie Ochrony Zdrowia i Opieki (<i>ang. National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NIHSS	Skala Udarowa Narodowego Instytutu Zdrowia (<i>ang. National Institute of Health Stroke Scale</i>)
NLA	Narodowe Stowarzyszenie Lipidowe (<i>ang. National Lipid Association</i>)
NSTE-ACS	ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (<i>ang. No ST Elevation acute coronary syndrome</i>)
NSTEMI	zawał serca bez uniesienia odcinka ST (<i>ang. non-ST-segment elevation myocardial infarction</i>)
OB	odczyn Biernackiego
OR	iloraz szans (<i>ang. odds ratio</i>)
OZW	ostre zespoły wieńcowe
PACS	udar obejmujący część przedniego obszaru unaczynienia mózgu (<i>ang. partial anterior circulation syndrome</i>)
PAD	choroba tętnic wieńcowych (<i>ang. peripheral artery disease</i>)
PBAC	australijska agencja HTA (<i>ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCI	przezskórna interwencja wieńcowa

	<i>(ang. percutaneous coronary intervention)</i>
PCSK9	konwertaza proproteinowa subtilizyny/kexyny typu 9 <i>(ang. proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)</i>
POCS	udar obejmujący tylny obszar unaczynienia mózgu <i>(ang. posteriori circulation syndrome)</i>
POCT	badanie w miejscu opieki nad pacjentem <i>(ang. point-of-care testing)</i>
PS	przegląd systematyczny
PTAC	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii <i>(ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee)</i>
PTK	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne
PTK SFSN	Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej
PTL	Polskie Towarzystwo Lipidologiczne
PWI	obrazowanie perfuzyjne <i>(ang. perfusion-weighted imaging)</i>
RCT	randomizowane badanie kliniczne <i>(ang. randomized controlled trial)</i>
rt-PA	rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu <i>(ang. recombinant tissue plasminogen activator)</i>
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(ang. serious adverse events)</i>
SAFE	<i>(ang. Stroke Alliance For Europe)</i>
SBU	Szwedzka Rada ds. Oceny Technologii Medycznych w Służbie Zdrowia <i>(ang. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care)</i>
SCORE	system metodycznej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego <i>(ang. Systematic Coronary Risk Evaluation)</i>
SMC	Szkockie Konsorcjum Leków <i>(ang. Scottish Medicines Consortium)</i>
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów <i>(ang. single-photon emission computed tomography)</i>
STEMI	zawał serca z uniesieniem odcinka ST <i>(ang. ST-segment elevation myocardial infarction)</i>
SVS	Towarzystwo Chirurgii Naczyniowej <i>(ang. Society for Vascular Surgery)</i>
TACS	udar obejmujący cały przedni obszar unaczynienia mózgu <i>(ang. total anterior circulation syndrome)</i>
TC	cholesterol całkowity <i>(ang. total cholesterol)</i>
TG	trójglicerydy

	<i>(ang. triglycerides)</i>
TIA	przemijający napad niedokrwienia mózgu <i>(ang. transient ischemic attack)</i>
TIMI	tromboliza w zawale mięśnia sercowego <i>(ang. thrombolysis in myocardial infarction)</i>
TK	tomografia komputerowa
TOAST	<i>(ang. The Trial of Org 10172 in Acute Stroke)</i>
tPA	tkankowy aktywator plazminogenu <i>(ang. tissue plasminogen activator)</i>
QoL	jakość życia <i>(ang. quality of life)</i>
UA	niestabilna dławica piersiowa <i>(ang. unstable angina)</i>
URL	górną wartość referencyjną <i>(ang. upper reference level)</i>
URPLWMIPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone <i>(ang. The United States of America)</i>
VLDL	lipoproteiny o bardzo małej gęstości <i>(ang. very low density lipoprotein)</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>(ang. World Health Organization)</i>

1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) jest wskazanie kierunków i zakresu oceny technologii medycznej w ramach analiz (AKL, AE, BIA) wchodzących w skład raportu HTA (ang. *health technology assessment*).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych wytycznych i standardów postępowania (ang. *practice guidelines, practice standards*) w rozpatrywanym wskazaniu na świecie i w Polsce wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych;
- opis rozpatrywanej interwencji oraz opcjonalnych sposobów postępowania w analizowanym wskazaniu;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać produkt leczniczy Repatha® w analizach oceny technologii medycznych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- proponowany zakres oraz metodykę analiz, wymaganych do wnioskowania o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha®.

2. Problem zdrowotny

2.1. DEFINICJA POPULACJI DOCELOWEJ

Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, produkt leczniczy Repatha® stosuje się u [1]:

1. dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:
 - w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL (*ang. low-density lipoprotein, LDL*) przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane;
2. dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi;
3. dorosłych pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:
 - w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką (*ang. maximum tolerated dose, MTD*) statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub
 - samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Na potrzeby wniosku refundacyjnego, dokonano zawężenia wskazania refundacyjnego względem rejestracyjnego. Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym, do proponowanego programu lekowego (PL) produkt leczniczy Repatha® przeznaczony będzie do stosowania u pacjentów spełniających następujące kryteria:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.1.1. Uzasadnienie w kontekście niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych

Pomimo udowodnionej skuteczności ewolokumabu w szerokiej populacji pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, ze względu na ograniczenia budżetu płatnika publicznego, w ramach niniejszego wniosku dokonano zawężenia wskazania refundacyjnego względem rejestracyjnego, co wiązało się z koniecznością wyselekcjonowania grup pacjentów z największą niezaspokojoną potrzebą zdrowotną w Polsce.

Ograniczenie populacji względem wskazania rejestracyjnego, w tym szczegółowe kryteria refundacyjne określone w przedłożonym programie lekowym, dają możliwość dostępu do leczenia ewolokumabem

[REDACTED]

[REDACTED] Dodatkowo ze względu na wnioskowaną kategorię dostępności refundacyjnej – program lekowy, możliwe będzie sprawowanie ścisłej kontroli przez płatnika publicznego nad kosztami refundacji, poprzez określanie wysokości budżetu przeznaczonego na realizację przedmiotowego programu lekowego (wysokość kontraktów) . Finansowanie ewolokumabu w populacji najbardziej potrzebujących pacjentów przyniesie największe korzyści w systemie ochrony zdrowia.

2.2. DEFINICJA, ETIOPATOGENEZA I KLASYFIKACJA

Z raportu Głównego Urzędu Statystycznego z 2017 roku, obok nowotworów, choroby układu krążenia stanowiły w 2016 roku najczęstszą przyczynę zgonów (76% wszystkich przypadków). [2] Schorzenia układu sercowo-naczyniowego to efekt licznych czynników ryzyka wzajemnie na siebie oddziałujących. Zaliczają się do nich:

- czynniki niemodyfikowalne – np. wiek, płeć czy występowanie chorób układu krążenia w rodzinie;
- czynniki modyfikowalne – np. palenie tytoniu, hiperlipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, nieprawidłowa dieta, brak aktywności fizycznej, otyłość i nadwaga oraz stres. [3, 4]

Większość schorzeń układu sercowo-naczyniowego stanowią powikłania miażdżycy, której początków można upatrywać w nieprawidłowych stężeniach lipidów we krwi. Przekroczenie przyjętych norm stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu określa się mianem dyslipidemii (ICD-10: E78 - Zaburzenia przemian lipidów i inne lipidemie, ang. *Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidemias*). W praktyce klinicznej rozróżnia się różne postaci dyslipidemii tj.:

- hipercholesterolemia,
- dyslipidemia aterogenna (włączając hiperlipidemię mieszaną), oraz
- hiperlipoproteinemia typu V wg Fredricksona. [4]

Należy zaznaczyć, że jedną z najczęściej występujących dyslipidemii jest hipercholesterolemia.

Wykazuje się związek występowania hipercholesterolemii ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób układu sercowo-naczyniowego. Powyższe dotyczy zwłaszcza hipercholesterolemii rodzinnej, która jest najczęstszą chorobą monogenową związaną z przedwczesnym występowaniem chorób sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular disease, CVD*). [4]

Cząsteczka cholesterolu pełni funkcje składnika błon komórkowych i prekursora hormonów sterydowych, kwasów żółciowych oraz witaminy D. W związku z tym cholesterol musi być transportowany z wątroby do komórek innych tkanek. Cząsteczki cholesterolu mają jednak charakter hydrofobowy, więc nie rozpuszczają się w osoczu. Wiążą się one z transporterem i są przenoszone do innych tkanek razem z nim. Głównym transporterem cholesterolu są lipoproteiny o niskiej gęstości, zbudowane z kulistych warstw cząsteczek fosfolipidów, których końce hydrofobowe wiążą ok. tysiąca cząsteczek cholesterolu. Na hydrofilnej powierzchni jednostki transportującej zaadsorbowana jest jedna cząsteczka białka ApoB. Na powierzchni błon komórkowych znajdują się receptory LDL, które rozpoznają i wiążą ApoB. W wyniku zajścia endocytozy cholesterol zostaje uwolniony do cytoplazmy komórki, a pęcherzyk błonowy z uwolnionym receptorem wraca do błony komórkowej, gdzie może ponownie związać się z LDL. [5]

Cząsteczki LDL wnikają do błony wewnętrznej tętnicy, gdzie są wychwytywane przez makrofagi. Proces ten stanowi wstęp do przekształcenia LDL w komórki piankowate odgrywające ważną rolę w procesie tworzenia blaszki miażdżycowej. Odwrotny proces, tj. transport cholesterolu z makrofagów i przez śródbłonek do krwi, dokonuje się z udziałem receptorów HDL (lipoproteina o wysokiej gęstości, ang. *high-density lipoprotein*). Proces miażdżycowy zależy więc od przenikania LDL do błony wewnętrznej tętnicy, a intensywność tego przenikania uwarunkowana jest stanem śródbłonna i stężeniem LDL w osoczu. Stężenie LDL w osoczu zależy od ilości cholesterolu w diecie, jego endogennej syntezy oraz usuwania LDL z krwi do wątroby. Wychwyt LDL przez hepatocyty zależy od ilości receptorów.

Zwiększenie ilości dostępnych wątrobowych receptorów LDL powoduje obniżenie stężenia LDL w osoczu, natomiast ich zmniejszenie powoduje hipercholesterolemię. [5]

W czasie pęknięcia blaszek miażdżycowych dochodzi do aktywacji krzepnięcia krwi i tworzenia skrzepliny, co prowadzi do zwężenia tętnic i śmierci tkanek zasilanych przez tętnicę (tj. do zawału). Skrzeplina lub jego część, mogą oderwać się i zatykać mniejsze naczynia krwionośne, a tym samym ostatecznie powodować niedokrwienie i śmierć otaczającej tkanki. [5]

Przy braku odpowiedniej interwencji chirurgicznej bądź farmakoterapii, dochodzi do niedokrwienia, a tym samym niedotlenienia narządów. Miażdżycza naczyń może zatem powodować poważne choroby układu sercowo-naczyniowego, które ze względu na ich patogenezę określa się mianem miażdżycowych chorób sercowo-naczyniowych (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD). Do schorzeń tego typu można zaliczyć m.in.:

- chorobę niedokrwienną serca (ChNS);
- zaburzenia naczyniowo-mózgowe tj. udar mózgu;
- chorobę tętnic obwodowych (PAD).

Choroba niedokrwienna serca to szerokie pojęcie, które obejmuje wszystkie stany niedokrwienia mięśnia sercowego, bez uwzględnienia patogenezę. Należy jedna zaznaczyć, że powyższe schorzenia mogą prowadzić do nagłego zgonu pacjenta. [4]

2.2.1. Choroba wieńcowa (CAD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD)

Choroba wieńcowa (ang. *coronary artery disease*, CAD; I25.1 - Choroba serca w przebiegu miażdżycy, ang. *Atherosclerotic heart disease of native coronary artery*) obejmuje stany niedokrwienia mięśnia sercowego, które są ściśle związane ze zmianami zachodzącymi w tętnicach wieńcowych. [4]

Ze względu na ostrość przebiegu choroby wieńcowej można dokonać podziału CAD na dwie grupy:

- stabilne zespoły wieńcowe, obejmujące przede wszystkim dławicę – np. stabilną dławicę piersiową (ang. *stable angina*, SA);
- ostre zespoły wieńcowe (OZW), zawał mięśnia sercowego oraz niestabilną dławicę piersiową (ang. *unstable angina*, UA). [4]

Ze względu na mnogość zmian w CAD można wyróżnić wielonaczyniową chorobę wieńcową (ang. *multivessel coronary artery disease*, MVCAD). [4]

MVCAD definiowana jest jako obecność znacznego zwężenia (stenoza) dwóch lub więcej nasierdziowych tętnic wieńcowych. Najczęściej znaczną stenozę określa się jako co najmniej 50% zwężenie światła naczynia. Definicja MVCAD w zależności od źródeł może się różnić w zakresie zaawansowania stenozы występującej w co najmniej dwóch naczyniach – od około 40% (definicja przyjęta w badaniu FOURIER [6]), poprzez 50% [7, 8, 9, 10, 11], nawet do 70%, czyli ciężkiej stenozы. [7, 12, 13, 14]

Obecność MVCAD wiąże się z gorszym rokowaniem i znacznie wyższą śmiertelnością niż w przypadku zajęcia przez chorobę jednego naczynia. [11]

Na rzecz zdefiniowanej populacji docelowej po konsultacji z ekspertami klinicznymi, [redacted]

2.2.2. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego (MI; I21 - Ostry zawał serca, ang. *Acute myocardial infarction*; I22 - Ponowny zawał serca, ang. *Subsequent myocardial infarction*) według najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology, ESC*), definiowany jest jako śmierć komórek mięśnia sercowego na skutek długotrwałego niedokrwienia. Uszkodzenie mięśnia sercowego skutkuje z kolei wzrostem stężenia troponiny sercowej (ang. *cardiac troponin, cTn*), stanowiącej jeden z podstawowych biomarkerów diagnostycznych. [15]

Termin „ostry (świeży) zawał serca” powinno się stosować w przypadku ostrego uszkodzenia mięśnia sercowego z klinicznymi cechami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, jeżeli stwierdzono wzrost i/lub spadek stężenia cTn we krwi z co najmniej jedną wartością powyżej URL (górnej wartości referencyjnej, ang. *upper reference level*) na poziomie 99. centyla oraz spełnione jest co najmniej jedno z następujących kryteriów:

- występowanie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego;
- obecność nowych niedokrwienych zmian w elektrokardiogramie (EKG);
- pojawienie się patologicznych załamków Q w EKG;
- uwidocznienie w badaniach obrazowych nowego ubytku żywotnego mięśnia sercowego lub nowych regionalnych zaburzeń czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej;
- wykrycie skrzepliny w tętnicy wieńcowej podczas koronarografii lub badania sekcyjnego (nie dotyczy MI typu 2 i 3). [15]

Istnieje kilka kryteriów, zgodnie z którymi można dokonać podziału zawału serca:

1. Ze względu na uniesie odcinka ST w zapisie elektrokardiograficznym:

- STEMI (ang. *ST-segment elevation myocardial infarction*) – dotyczy pacjentów z dyskomfortem w klatce piersiowej lub innymi objawami niedokrwienia, u których zdiagnozowano nowy blok odnogi pęczka Hisa z obrazem w fazie repolaryzacji lub w dwóch sąsiednich odprowadzeniach widać uniesiony odcinek ST utrzymujący się w 12-odprowadzeniowym EKG; STEMI charakteryzuje się całkowitym zamknięciem tętnicy odpowiedzialnej za zawał;
- NSTEMI (ang. *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) – obejmuje pacjentów, u których nie występuje początkowe uniesienie odcinka ST. NSTEMI, obok dławicy niestabilnej, stanowi patologiczny wykładnik ostrego zespołu wieńcowego bez przetrwałego uniesienia odcinka ST. [15, 16]

2. Ze względu na różnice patologiczne, kliniczne, prognostyczne oraz przyjęte strategie leczenia [15, 17]

(Tabela 1)

TABELA 1. KLASYFIKACJA ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO ZE WZGLĘDU NA RÓŻNICE PATOLOGICZNE, KLINICZNE, PROGNOZTYCZNE ORAZ PRZYJĘTE STRATEGIE LECZENIA [15, 17]

Typ zawału serca	Charakterystyka
Typ 1	<ul style="list-style-type: none"> • samoistny zawał serca na skutek niedokrwienia, wywołany przez uszkodzenie, tj. pęknięcie lub erozję blaszki miażdżycowej w przebiegu CAD;
Typ 2	<ul style="list-style-type: none"> • zawał wtórny do niedokrwienia, wywołany brakiem równowagi między podażą a zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen; • ma związek z wystąpieniem bodźca stresowego, jak np. krwawienie z przewodu pokarmowego lub długotrwała tachyarytmia;
Typ 3	<ul style="list-style-type: none"> • występuje u pacjentów ze zgonem sercowym oraz objawami sugerującymi niedokrwienie, wraz z przypuszczalnymi nowymi zmianami niedokrwieniami w EKG lub migotaniem komór, ale u których nie zdążono oznaczyć stężenia biomarkerów sercowych z powodu zgonu;
Typ 4a	<ul style="list-style-type: none"> • związany z przeszskórną interwencją wieńcową (ang. <i>percutaneous coronary intervention, PCI</i>);
Typ 4b	<ul style="list-style-type: none"> • występuje w następstwie zakrzepicy w stencie lub w stencie wchłaniającym, związany z PCI;
Typ 4c	<ul style="list-style-type: none"> • związany z restenozą w stencie po angioplastyce balonowej w tętnicy doprowadzającej krew do obszaru zawału;
Typ 5	<ul style="list-style-type: none"> • może wystąpić w następstwie pomostowania tętnic wieńcowych (ang. <i>coronary artery bypass grafting, CABG</i>);

2.2.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS)

Udar mózgu (ang. *stroke*; ICD-10: I60 – Krwotok podpajęczynówkowy, ang. *Subarachnoid haemorrhage*; I61 - Krwotok mózgowy, ang. *Intracerebral haemorrhage*; I62 - Inny nieurazowy krwotok śródczaszkowy,

ang. *Other nontraumatic intracranial haemorrhage*; I63 – Zawał mózgu, ang. *Cerebral infarction*; I64 – Udar mózgu, nie sklasyfikowany jako krwotoczny lub zawał; ang. *Stroke, not specified as haemorrhage or infarction*) został zdefiniowany przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) jako „nagle wyłączenie ogniskowych bądź uogólnionych zaburzeń czynności mózgu, trwających dłużej niż 24 godziny, o ile wcześniej nie doprowadzą do zgonu, spowodowanych wyłącznie przyczynami naczyniowymi, związanymi z mózgowym przepływem krwi”. Modyfikacja definicji z 2013 roku mówi, że rozpoznanie udaru jest możliwe także, gdy objawy trwają krócej niż 24 godziny, ale ognisko niedokrwienne jest jednoznacznie udokumentowane za pomocą badań neuroobrazowych. [4, 18]

Udar mózgu można sklasyfikować ze względu na patomechanizm. Wyróżnia się:

- udar niedokrwienny (ok. 80% przypadków) – najczęściej jest wynikiem zamknięcia światła tętnicy i ograniczenia dopływu krwi do mózgu. Chory jest najczęściej przytomny, w dobrym lub średnio ciężkim stanie ogólnym. Obserwuje się pogłębienie deficytu neurologicznego – narasta niedowład połowiczny, zaburzenia mowy, równowagi, postawy, co jest efektem zakłóceń sterowania osi ciała;
- udar na skutek krwawienia wewnątrzczaszkowego - chory najczęściej jest w stanie ciężkim, udarowi towarzyszy silny ból głowy i wymioty. Wyróżnia się:
 - o udar śródmózgowy (ok. 15% przypadków),
 - o krwotok podpajęczynówkowy (ok. 5% przypadków);
- udar żylny (<1%) – powstaje na skutek zakrzepicy żył mózgu lub zatok żylnych opony twardej. [4, 22]

Z uwagi na charakterystykę populacji docelowej, w dalszej części dokumentu skupiono się na opisie udaru niedokrwiennego.

Stany niedokrwienne mózgu można podzielić ze względu na czas trwania i odwracalność. Wyróżnia się:

- przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. *transient ischemic attack*, TIA) – objawy neurologiczne utrzymują się poniżej 24 godzin, brakuje ogniska niedokrwiennego w badaniach neuroobrazowych;
- odwracalny udar niedokrwienny – objawy neurologiczne ustępują w ciągu 3 tygodni;
- udar dokonany – objawy utrzymują się powyżej 3 tygodni. [4]

Dodatkowo można dokonać podziału udaru niedokrwiennego o etiologii zakrzepowej oraz zatorowej na podstawie klasyfikacji TOAST (ang. *The Trial of Org 10172 in Acute Stroke*). (Tabela 2)

TABELA 2. PODZIAŁ UDARU NIEDOKRWIENNEGO O ETIOLOGII ZAKRZEPOWEJ ORAZ ZATOROWEJ NA PODSTAWIE KLASYFIKACJI TOAST [4]

Typ udaru	Opis
udar spowodowany zmianami miażdżycowymi w dużych tętnicach domózgowych lub dużych/średnich tętnicach mózgu	<ul style="list-style-type: none"> • pojawia się na skutek zwężenia tętnic, zakrzepicy na zmianach miażdżycowych lub zatorów tętniczo-tętnicznych;
udar spowodowany zmianami w małych tętnicach mózgowych (udar zatokowy)	<ul style="list-style-type: none"> • ok. 25% przypadków; • stanowi następstwo nadciśnienia tętniczego oraz zmian zwyrodnieniowych w małych tętnicach przesywających;
udar spowodowany zatorami pochodzenia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> • ok. 20% przypadków; • najczęściej w przebiegu migotania przedsionków;
udar o innej etiologii	<ul style="list-style-type: none"> • ok. 5% przypadków;
udar o nieokreślonej przyczynie	<ul style="list-style-type: none"> • ok. 20% przypadków;

2.2.4. Choroba tętnic obwodowych

Wytyczne z 2017 roku Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) we współpracy z Europejskim Towarzystwem Chirurgii Naczyniowej (ang. *European Society for Vascular Surgery*, ESVS) określają chorobę tętnic obwodowych jako grupę chorób, obejmującą wszystkie tętnice z wyjątkiem tętnic wieńcowych i aorty. PAD (ICD-10: I73.9 - Choroba naczyń obwodowych, nie określona, ang. *peripheral vascular disease, unspecified*) jest nazywany zespołem naczyniowym i jest związany z występowaniem miażdżycy, która powoduje zaburzenia krążenia w naczyniach. [19, 20]

Wśród PAD wyróżnia się chorobę tętnic kończyn dolnych (ang. *lower extremity arterial disease*, LEAD), której zaawansowanie określa wskaźnik kostkowo-ramienny (ang. *ankle-brachial index*, ABI). Wynik ABI ≤ 90 jest związany z ponad dwukrotnym wzrostem 10-letniej częstości występowania incydentów wieńcowych, śmiertelności z przyczyn sercowych oraz ogólnej śmiertelności. Innymi tętnicami obwodowymi narażonymi na powstanie choroby miażdżycowej są tętnice szyjna, kręgową, trzewna, nerkowa. [19, 32]

Podział PAD ze względu na lokalizację przedstawia Rysunek 1.



RYСУNEK 1: KLASYFIKACJA CHOROÓB ZWIĄZANYCH Z MIAŻDŻYCĄ NA PODSTAWIE ICH LOKALIZACJI [20]

2.3. OBRAZ KLINICZNY

2.3.1. Choroba wieńcowa (CAD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD)

Pierwszymi objawem choroby niedokrwiennej serca najczęściej jest pojedynczy epizod po wysiłku fizycznym, odczuwany jako ból w klatce piersiowej. Charakteryzuje się gniciem, uciskiem lub dławieniem, o umiejscowieniu zamostkowym, czasem promieniującym do żuchwy, szyi, ramion lub jest zlokalizowany w nadbrzuszu. Ból może zostać wywołany także przez stres emocjonalny, a nawet przez zbyt obfity posiłek. Mija samoistnie po odpoczynku lub po przyjęciu nitrogliceryny. Ponadto objawy duszności wysiłkowej, zmęczenia, nudności lub bólu brzucha świadczą o początkach i rozwoju choroby niedokrwiennej serca. W kolejnych etapach choroby niedokrwiennej serca ból występujący w klatce piersiowej trwa dłużej, nie ustępuje po odpoczynku lub podaniu nitrogliceryny oraz może wystąpić także w spoczynku. Epizody zdarzają się coraz częściej i trwają dłużej. [4]

2.3.2. Zawał mięśnia sercowego

Pierwszym etapem zawału mięśnia sercowego jest postępujące niedokrwienie i niedotlenienie, wynikające z braku równowagi między zapotrzebowaniem kardiomiocytów na tlen a jego podażą. Efektem braku dostatecznej ilości tlenu, która dociera do komórek mięśnia sercowego jest zespół objawów, spośród których najczęściej występuje dyskomfort w różnych lokalizacjach – najczęściej w klatce piersiowej, za mostkiem, mogący promieniować do żuchwy, nadbrzusza, kończyn górnych. Dyskomfort przybiera postać piekącego, dławiącego lub ściskającego bólu, rzadziej bólu ostrego, kłującego. Uczucie dyskomfortu często ma charakter rozlany, nie zależy od ruchów ciała czy położenia. Ból trwa najczęściej >20 minut i narasta w sposób stopniowy, nie ulega zmniejszeniu po podaniu nitrogliceryny podjęzykowo. Spośród innych objawów wymienić można duszności z towarzyszącym kaszlem i odkrztuszaniem, męczliwość. Zawałowi serca często towarzyszy niepokój lub lęk, przede wszystkim u pacjentów z jednoczesnym silnym bólem w klatce piersiowej. [3, 4, 21]

Powyższy zespół objawów nie jest charakterystyczny jedynie dla zawału, w związku z czym istnieje ryzyko błędnej diagnozy (choroby układu pokarmowego, nerwowego czy płuc). Zawałowi serca mogą również towarzyszyć nietypowe objawy, jak kołatanie serca, nudności, wymioty, omdlenia czy zatrzymanie krążenia. U niewielkiego odsetka pacjentów nudności i wymioty, wraz z bólem w nadbrzuszu środkowym bądź prawym górnym kwadracie brzucha może stanowić jedyny objaw zawału. Możliwy jest także przebieg bezobjawowy. [3, 4, 21]

Spośród objawów przedmiotowych, w trakcie postępującego zawału serca może pojawić się szereg niespecyficznych objawów: stan podgorączkowy (w ciągu pierwszych 24-48 h, związany z zawałem rozległym), bladość, przyspieszenie rytmu serca i tętna powyżej 100/min, niemiarowość, rzadziej bradykardia (u 10% chorych, w zawałe ściany dolnej), szmery skurczowe nad sercem, rżenia nad płucami wskazujące na niewydolność lewej komory lub sinica obwodowa sugerująca wstrząs kardiogeny. [4]

2.3.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS)

Do charakterystycznych, najczęściej pojawiających się objawów udaru mózgu, zalicza się:

- objawy ruchowe – osłabienie/niesprawność pojedynczej kończyny (łac. *monoparesis*), obu kończyn po tej samej stronie ciała (*hemiparesis*), trzech kończyn (*triparesis*), wszystkich kończyn (*quadriparesis*);
- objawy czuciowe - zaburzenia/utrata czucia w obrębie jednej lub większej liczby kończyn, podobnie jak w przypadku zaburzeń ruchowych;

- zaburzenia widzenia/zaniewidzenie jednooczne (łac. *amaurosis fugax*), zaburzenia pola widzenia, podwójne widzenie;
- zaburzenia mowy i języka – afazja czuciowa (trudności w rozumieniu mowy), afazja ruchowa (trudności w doborze słów), dyzartria (trudności w artykulacji słów), trudności w czytaniu, liczeniu i pisaniu;
- trudności w wykonywaniu codziennych czynności, np. spożywaniu posiłków;
- dezorientacja czasowo – przestrzenna;
- zaburzenia pamięci, głównie świeżej;
- trudności w przyjęciu i utrzymaniu pionowej postawy. [22]

Objawy udaru mózgu uzależnione są od lokalizacji uszkodzenia mózgu. Stosowany podział *Oxfordshire Community Stroke Project* uwzględnia umiejscowienie ogniska, a w związku z tym objawy kliniczne. (Tabela 3)

TABELA 3. OBJAWY KLINICZNE W ZALEŻNOŚCI OD UMIEJSCOWIENIA UDARU MÓZGU – PODZIAŁ *OXFORDSHIRE COMMUNITY STROKE PROJECT* [4]

Typ udaru	Lokalizacja	Objawy
udar zatokowy (ang. <i>lacunar syndrome, LACS</i>)	• obejmuje obszar unaczynienia małych tętnic przesywających	• odosobniony niedowład bądź zaburzenia czucia w 2 spośród 3 obszarów, tj. twarz, kończyna górna lub dolna
udar obejmujący cały przedni obszar unaczynienia mózgu (ang. <i>total anterior circulation syndrome - TACS</i>)	• dotyczy obszaru unaczynienia tętnic przedniej i środkowej mózgu	• porażenie oraz znaczny niedowład połowiczy lub połowicze zaburzenia czucia w min. 2 spośród 3 obszarów, tj. twarz, kończyna górna lub dolna, afazję i niedowidzenie połowicze jednoimienne
udar obejmujący część przedniego obszaru unaczynienia mózgu (ang. <i>partial anterior circulation syndrome - PACS</i>)		• objawy ruchowe lub czuciowe w 1-3 obszarów - twarzy, kończyn dolnych lub górnych, bądź tylko afazję
udar obejmujący tylny obszar unaczynienia mózgu (ang. <i>posteriori circulation syndrome, POCS</i>)		• objawy uszkodzenia mózdzku, pnia mózgu bądź płatów potylicznych

2.3.4. Choroba tętnic obwodowych

Choroba tętnic górnych może posiadać różną etiologię, nie tylko związaną ze zwężeniem światła naczyń przez proces miażdżycowy. Progresa zmian i dalsze zmniejszenia przepływu krwi przez tętnice kończyn górnych mogą wpływać na tętnice kręgowie i odwracania w nich przepływu krwi. Do objawów zaburzeń przepływu krwi, szczególnie podczas wysiłku kończyny górnej, zalicza się zaburzenia widzenia, zawroty głowy, omdlenia, dysfazję, dyzartrię, ataksję czy zaburzenia czucia w okolicy twarzy. Wśród innych objawów wymienia się także ból, zmęczenie wywołane wysiłkiem, chromanie przestankowe górnej kończyny, a w zaawansowanym stadium ból spoczynkowy i martwica dłoni wywołana niedokrwieniem.

Zwężenia tętnicy podobojczykowej i z jednoczesnym występowaniem pomostu z tętnicy piersiowej wewnętrznej może skutkować rozwojem dławicy piersiowej czy innych kardiologicznych objawów, które mogą zagrażać życiu pacjenta. [4, 19]

Choroba tętnic szyjnych, zarówno objawowa jak i bezobjawowa, niesie ze sobą duże ryzyko niedokrwienia mózgu. Wśród objawów zwężenia tętnic szyjnych wymienia się zaburzenia czuciowe, drętwienia, parestezje. Pacjent może mieć problemy z mówieniem oraz zaburzenia widzenia (nagła ślepota, mroczki, niedowidzenie połowiczne lub kwantowe). Zmiany związane ze zwężeniem lub całkowitym zamknięciem światła pnia ramienno-głowego mogą być przyczyną udaru mózgu lub przemijającego napadu niedokrwienia mózgu (TIA). [4, 19]

Choroba tętnic kręgowych jest związana z występowaniem ok. 20% udarów mózgu i TIA. Najczęściej zwężenia tych tętnic są bezobjawowe lub występują objawy przemijające. Wśród takich objawów wymienia się zaburzenia chodu, szum w uszach lub zaburzenia słuchu, zawroty głowy i uczucie wirowania, nagłego wiotczenia kończyn dolnych. [4]

Choroba tętnic trzewnych dzieli się na ostre i przewlekłe niedokrwienie jelit, gdzie pierwsze występuje nagle. Znaczne ograniczenie drożności tętnic i jednocześnie zmniejszenie przepływu jelitowego objawia się silnym bólem brzucha. W przypadku przewlekłego niedotlenienia jelit wraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic kończyn dolnych lub wieńcowych charakterystyczna jest triada objawów: ból brzucha występujący po posiłku, wyniszczenie organizmu spowodowane upośledzonym wchłanianiem substancji oraz biegunka. U około 15% pacjentów może dojść do wystąpienia martwicy. [4]

Choroba tętnic nerkowych przejawia się niewyjaśnioną niewydolnością nerek, nadciśnieniem opornym, a także rzadziej gwałtownymi obrzękami płuc. Koreluje z nadciśnieniem tętniczym i incydentami sercowo-naczyniowymi. Miażdżyca może także być przyczyną choroby tętnic nerkowych i zaburzeń filtracji kłębuszkowej, w wyniku czego pobudzenie układu współczulnego i układu renina-angiotensyna-aldosteron może wpływać na wzrost ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Jednostronne zwężenia tętnic nerkowych nie są groźne dla homeostazy organizmu, a dwustronne mogą powodować nagłe obrzęki płuc i niewydolność nerek. [4, 19]

Choroba tętnic kończyn dolnych (LEAD) jest spowodowana przez zaburzenia przepływu krwi w tętnicach i niewystarczającą podaż tlenu do tkanek kończyn. Najczęściej występuje w postaci bezobjawowej lub w postaci tzw. chromania przestankowego, które obniża jakość życia i skraca dystans chodu. Chorzy bezobjawowi oraz chorzy ze zmniejszoną wrażliwością na ból (tzw. podgrupa z zamaskowanym LEAD) są szczególnie narażeni na wystąpienie nagłych zdarzeń w obrębie kończyn dolnych w krótkim czasie. Wśród dolegliwości występujących w chorobie tętnic dolnych wymienia się kurcze i bóle mięśniowe,

odczucia dyskomfortu, pieczenia w okolicy pośladka, uda, łydki lub stopy. Objawy wywoływane są pod wpływem wysiłku, wychodzenia pod górę i szybko ustępują w spoczynku. [4, 19]

2.4. ROKOWANIE

Zgodnie z opinią umieszczoną na stronie internetowej WHO osoby z chorobami układu krążenia lub będące w grupie wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, ze względu na obecność jednego lub więcej czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia (w tym hipercholesterolemia) lub z już rozpoznaną chorobą, potrzebują wczesnej diagnozy, porad i leczenia w stosownych przypadkach. [23]

Stężenie LDL-C jest głównym modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C obniża ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Według danych pochodzących z metaanalizy 26 badań randomizowanych (90 056 chorych) obniżeniu LDL-C o każde 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) odpowiada 22-procentowa redukcja śmiertelności i chorobowości z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. [24 ,25] Według wyników innej metaanalizy (148 321 pacjentów) redukcja stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej w ciągu 6 lat aż do 36% niezależnie od wyjściowego poziomu ryzyka. [26] 10-procentowa redukcja stężenia cholesterolu u 40-latkę wiąże się z 50-procentowym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia choroby serca w ciągu najbliższych 5 lat. U 70-latkę taka sama redukcja przyniesie 20-procentowe zmniejszenie ryzyka. [27] Liczne metaanalizy potwierdziły również, że obniżenie stężenia LDL-C przy pomocy leków innych niż statyny prowadzi do zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. [26,28,29,30,31]

2.4.1. Zawał mięśnia sercowego

U osób po przebytych MI, występuje aż 6-krotny wzrost ryzyka ponownego zawału w stosunku do osób niechorujących na chorobę wieńcową, a współczynnik umieralności po nawrotowym zawałe wynosi 5%.

Od 2003 roku europejskie wytyczne, jako podstawowy system służący do oceny czynników ryzyka w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego, zalecają system SCORE. [4] Dzięki systemowi SCORE, możliwe jest oszacowanie 10-letniego ryzyka pojawienia się pierwszego zdarzenia mającego związek z miażdżycą i zakończonego zgonem (CAD, udar mózgu oraz tętniak aorty brzusznej). Kartę oceny ryzyka SCORE zaprezentowano w Aneksie (Rysunek 8). Skala SCORE opiera ocenę na najważniejszych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak [4, 32]:

- wiek (mężczyźni \geq 45 lat, kobiety \geq 55 lat);

- płeć;
- palenie tytoniu;
- skurczowe ciśnienie tętnicze;
- cholesterol całkowity.

Istnieje szereg innych czynników, nieuwzględnionych w tabelach SCORE, mających wpływ na rozwój schorzeń układu sercowo-naczyniowego, takich jak: [4, 32]

- status socjoekonomiczny;
- wywiad rodzinny, informujący o wczesnym (u mężczyzn <55 r.ż., u kobiet <65 r.ż.) występowaniu chorób układu krążenia wśród członków rodziny;
- masa ciała oraz występowanie otyłości centralnej;
- wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej;
- zmiany miażdżycowe potwierdzone w badaniach obrazowych tętnic szyjnych;
- wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI).

W przypadku zawału STEMI, ocena ryzyka w jego wczesnej fazie umożliwia uzyskanie informacji o możliwym dalszym przebiegu choroby, a także pozwala na dobranie właściwego postępowania. Do wczesnej oceny ryzyka służą skale [4]:

- Morrowa i Antmana (TIMI Risk Score) - opierająca się na kilku czynnikach rokowniczych, np. wieku, chorobach współistniejących czy obecnej niewydolności serca, decydujących o krótkoterminowym (tj. śmiertelność 30-dniowa) oraz długoterminowym (śmiertelność roczna) rokowaniu pacjentów ze STEMI;
- Grace (Grace Risk Score) – uwzględniająca m.in. wiek, ciśnienie skurczowe, stężenie kreatyniny, zmiany odcinka ST; umożliwia oszacowanie ryzyka zgonu w szpitalu przy przyjęciu oraz ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy w zależności od uzyskanej liczby punktów przy wypisie.

Skale Morrowa i Antmana oraz Grace zestawiono w Aneksie (Tabela 25, Tabela 26). [32]

Przed wypisaniem pacjenta po zawale należy oszacować ryzyko krótko- i długoterminowe. Czynniki decydującymi o rokowaniu są:

1. stopień uszkodzenia funkcji lewej komory, oceniony za pomocą EKG, echokardiografii bądź scyntygrafii, np. SPECT (tomografia emisyjna pojedynczych fotonów, ang. *single-photon emission computed tomography*) z użyciem sestamibi znakowanego radioizotopem technetu;
2. nasilenie zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych;
3. podatność na występowanie niebezpiecznych komorowych zaburzeń rytmu.

Zalecane jest jak najwcześniejsze monitorowanie pacjentów z podejrzeniem STEMI za pomocą zarejestrowania i zinterpretowania 12-odprowadzeniowego EKG w celu zdiagnozowania zaburzeń rytmu serca, które zagrażają życiu. [21]

W przypadku NSTEMI, podobnie jak w STEMI, przed wypisaniem pacjenta ze szpitala należy określić ryzyko długoterminowe. U chorych, którzy nie zostali poddani rewaskularyzacji należy wykonać próbę obciążeniową (elektrokardiograficzną/obrazową). U pacjentów, u których nie osiągnięto dostatecznej poprawy przy użyciu terapii zachowawczej, konieczna jest koronarografia bez wcześniejszych badań nieinwazyjnych. Z kolei u pacjentów po rewaskularyzacji z chorobą wielonaczyniową oraz zwężeniem tętnicy wieńcowej, zaleca się wykonanie obrazowej próby obciążeniowej. U pacjentów z NSTEMI należy posługiwać się złożonymi skalami oceny ryzyka: skalą Antmana oraz skalą Grace. (Tabela 26, Tabela 27) [4]

2.4.2. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS)

Spośród czynników ryzyka dla udaru mózgu wyróżnić można dwie grupy: niepodlegające modyfikacji i podlegające modyfikacji (podlegają działaniom prewencyjnym). [33]

TABELA 4. CZYNNIKI RYZYKA DLA UDARU MÓZGU – NIEPODLEGAJĄCE I PODLEGAJĄCE MODYFIKACJI [33, 34, 35]

Czynniki niepodlegające modyfikacji	Czynniki podlegające modyfikacji
<ul style="list-style-type: none"> • płeć męska (w populacji ogólnej udar występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet); • starszy wiek (najistotniejszy z czynników – częstość występowania udarów podwaja się z każdą dekadą życia, dotyczy nawet 5% pacjentów > 65 r.ż.); • rasa czarna i Latynosi; • predyspozycje genetyczne (m. in. hemoglobinopatie, koagulopatie, waskulopatie zaburzenia tkanki łącznej, zaburzenia metaboliczne); • przebyty udar mózgu; 	<ul style="list-style-type: none"> • nadciśnienie tętnicze (czterokrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu); • choroby układu krążenia; • migotanie przedsionków (najczęstsza przyczyna udarów kardiogennych); • cukrzycę (dwukrotnie zwiększa ryzyko wystąpienia udaru mózgu); • dyslipidemię; • zaburzenia krzepnięcia;

2.4.3. Choroba tętnic obwodowych

U pacjentów z chorobą tętnic szyjnych oprócz ryzyka incydentów naczyniowo-mózgowych istnieje również ryzyko zawału serca i zgonu z przyczyn sercowych – wyniki przeglądu systematycznego wykazały związek występowania bezobjawowego zwężenia tętnicy szyjnej z występowaniem późnych zgonów w 63% przypadków, natomiast średnia śmiertelność z przyczyn sercowych wyniosła 2,9%/rok. Potwierdzony w badaniach jest także związek między LEAD a zwiększonym ryzykiem zgonu i incydentów sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar). W przypadku chromania przestankowego badania wykazały,

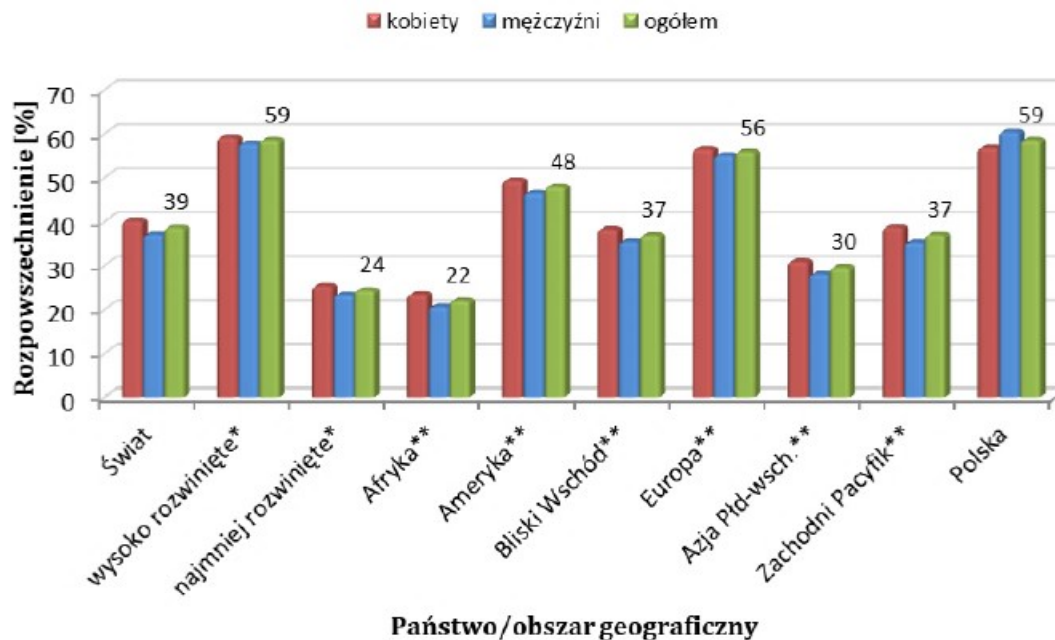
że w trakcie 5-letniej obserwacji zawał serca lub udar mózgu występuje u 20% pacjentów z tym schorzeniem, a ryzyko zgonu wynosi 10–15% [19].

Dodatkowo określa się, że wartość ABI $\leq 0,90$ wiąże się z 2 lub 3 krotnym wzrostem śmiertelności ogólnej z przyczyn sercowo-naczyniowych, a wartość $> 1,40$ świadczy o zwiększonej sztywności i zwapnieniu błony środkowej tętni oraz jeszcze większym ryzyku zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności z ich powodu. [19]

Czynniki ryzyka w przypadku PAD są podobne jak w przypadku miażdżycy ogółem i obejmują nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe, cukrzycę. Coraz większą uwagę poświęca się stanom zapalnym jako czynnikom ryzyka rozwoju miażdżycy oraz PAD. Występowanie wskaźników zapalenia (np. białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP) oznaczane metodą o dużej czułości, fibrynogen, IL-6 (ang. *interleukin 6*)) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem progresji oraz powikłań LEAD. Niektóre choroby autoimmunologiczne także zwiększają ryzyko LEAD, np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów. [19]

2.5. EPIDEMIOLOGIA

Wysoki poziom cholesterolu jest powszechnym problemem na całym świecie. Zgodnie z danymi WHO, 4,4 miliona zgonów (7,9% wszystkich zgonów) oraz 40,4 miliona lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALYs) spowodowanych jest podwyższonym poziomem cholesterolu. [36] Zgodnie z szacowaniami WHO w 2008 r. ok. 39% osób powyżej 25. roku życia (37% kobiet i 40% mężczyzn) miało podwyższony poziom cholesterolu (definiowany jako stężenie cholesterolu całkowitego we krwi $\geq 5,0$ mmol/l (193 mg/dl)). Największe rozpowszechnienie problemu zauważono w krajach wysoko rozwiniętych, gdzie wynosiło ono 59% czyli ponad dwukrotnie więcej niż w krajach nisko rozwiniętych oraz więcej niż wynosi rozpowszechnienie w Europie (Rysunek 2). Pod względem obszarów geograficznych problem hipercholesterolemii jest najbardziej rozpowszechniony w krajach Europy Środkowej, Ameryki Północnej i Australii, a także w Rosji. [37, 38] Średnie stężenie TC na świecie oceniono odpowiednio na 4,8 mmol/l (185 mg/dl) u kobiet i 4,6 mmol/l (177 mg/dl) u mężczyzn. [39]



RYSUNEK 2. ROZPOWSZECHNIENIE WYSTĘPOWANIA PODWYŻSZONEGO STĘŻENIA CHOLESTEROLU WE KRWI ($TC \geq 5,0$ MMOL/L) WG WHO W 2008 R [37]

* kraje wg dochodu — baza danych World Development Indicators: kraje najmniej rozwinięte — dochód narodowy brutto \$1005 lub mniej, kraje wysoko rozwinięte: dochód \$12 276 lub więcej; ** regiony według WHO.

Europejskie dane z badania ankietowego EUROASPIRE IV wykazały, że spośród 7 998 pacjentów z CVD, 40% pomimo leczenia hipolipemizującego miało poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl, natomiast powyżej 70 mg/dl – 82% pacjentów [40]. Wyniki kolejnej edycji badania tj. EUROASPIRE V wykazały, że spośród 8 261 pacjentów z CVD, 37% pomimo leczenia hipolipemizującego miało poziom LDL-C ≥ 100 mg/dl, natomiast ≥ 70 mg/dl - 71% pacjentów. Wśród populacji polskich pacjentów, 41% z nich osiągnęło poziom LDL-C < 70 mg/dl (w porównaniu do 23% we wcześniej edycji badania tj. EUROASPIRE IV) [41]. Pomimo ogólnej poprawy wyników, wśród polskich pacjentów, w dalszym ciągu mniej niż połowa z nich osiąga wartości LDL-C < 70 mg/dl pomimo stosowania terapii hipolipemizującej. Polskie dane rejestrowe wskazują, że spośród pacjentów, którzy przebyli zdarzenie sercowo-naczyniowe 47,6% pacjentów wykazuje poziom cholesterolu LDL ≥ 100 mg/dl, w tym 23,5% pacjentów wykazuje LDL-C ≥ 130 mg/dl, pomimo stosowania leczenia hipolipemizującego. [57]. Oba wspomniane powyżej przedziały stężenia LDL-C (≥ 100 mg/dl, ≥ 130 mg/dl) stanowią wartości powyżej celu terapeutycznego wskazanego w wytycznych w prewencji wtórnej dla grupy pacjentów z bardzo wysokim zdarzeń sercowo-naczyniowych (cel terapeutyczny: < 70 mg/dl).

2.5.1. Choroby sercowo-naczyniowe (CVD) / wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD)

Choroby układu sercowo-naczyniowego doprowadzają do ponad 4 milionów zgonów w Europie każdego roku. W populacji ogólnej zgony z powodu CVD występują częściej u kobiet (55% - 2,2 mln) niż u mężczyzn (45% - 1,8 mln), natomiast w populacji chorych < 65 roku życia są częstsze wśród mężczyzn niż u kobiet (490 000 vs 193 000). [24]

Choroby układu krążenia nadal pozostają najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Od 1992 roku udział chorób układu sercowo-naczyniowego w ogólnej liczbie zgonów zmalał z 52% do 43%, na co wpływ ma wzrost świadomości Polaków na temat profilaktyki zdrowotnej oraz poprawa standardów leczenia chorób krążenia. [42]

W Tabeli 5 oraz Tabeli 6 zebrano archiwalne dane Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), dotyczące liczby zgonów z powodu chorób układu krążenia w przeliczeniu na 10 tys. mieszkańców Polski.

TABELA 5. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZGONÓW Z POWODU CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA W POLSCE W PRZELICZENIU NA 10 TYS. MIESZKAŃCÓW WG DANYCH ARCHIWALNYCH GUS (CZĘŚĆ 1) [43,44,45,46]

Rok	1980	1990	2000	2005	2008	2009	2010
Zgony ogółem	99,3	102,6	96,2	96,5	99,5	100,9	98,3
Przyczyna: choroby układu krążenia	47,4	53,5	45,9	44,1	45,4	46,7	45,2
% zgonów spowodowanych chorobami krążenia	48%	52%	48%	47%	46%	46%	46%

TABELA 6. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA ZGONÓW Z POWODU CHOROBY UKŁADU KRĄŻENIA W POLSCE W PRZELICZENIU NA 10 TYS. MIESZKAŃCÓW WG DANYCH ARCHIWALNYCH GUS (CZĘŚĆ 2) [47,48,49,50,51]

Rok	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Zgony ogółem	97,5	99,9	100,6	97,8	102,7	101,0
Przyczyna: choroby układu krążenia	44,1	46,1	46,1	44,1	46,9	43,7
% zgonów spowodowanych chorobami krążenia	45%	46%	46%	45%	46%	43%

Z kolei choroba wieńcowa (CAD) jest przyczyną około 20% i 22% zgonów odpowiednio u mężczyzn i kobiet w Europie. [52]

2.5.2. Zawał mięśnia sercowego

Zawał mięśnia sercowego jest odpowiedzialny za ponad 15% zgonów każdego roku na świecie. Częstość występowania zawału mięśnia sercowego (MI) jest wyższa u mężczyzn we wszystkich grupach wiekowych niż u kobiet. Zapadalność na zawał serca jest zależna od systemu opieki zdrowotnej kraju i wdrażanych działań, dlatego też mniej zgonów z powodów sercowo-naczyniowych występuje w krajach rozwiniętych i rozwijających się. [53]

Pacjenci, którzy przeszli zawał bądź udar, charakteryzują się najwyższym ryzykiem wystąpienia dalszych zdarzeń wieńcowych i mózgowych. Ponadto u osób po przebytym MI, występuje aż 6-krotny wzrost ryzyka ponownego zawału w stosunku do osób niechorujących na chorobę wieńcową, a współczynnik umieralności po nawrotowym zawałe wynosi 5%. Podobnie pacjenci po udarze pozostają pod wpływem zwiększonego ryzyka kolejnego udaru (około 7% rocznie). [54]

W Wielkiej Brytanii, rozpowszechnienie MI wynosi 640 000 u mężczyzn i 275 000 u kobiet, co daje ok. 915 000 osób ogółem, które kiedykolwiek doznały zawału serca. Dla USA, ostatnie szacunki dotyczące zapadalności na zawał serca wynoszą około 525 000 (na podstawie danych Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego; ang. *American Heart Association, AHA*). [53]

Obserwuje się spadek względnej zapadalności na zawał z uniesieniem odcinka ST, natomiast zapadalność na zawał bez uniesienia odcinka ST wzrasta. W Europie, zapadalność na STEMI waha się w granicach 43-144/100 tys. osób/rok. W przypadku Stanów Zjednoczonych zapadalność na STEMI zmniejszyła się ze 133/100 tys. osób/rok w 1999 roku do 50/100 tys. osób/rok w roku 2008. W tym samym czasie, zapadalność na NSTEMI utrzymywała się na stałym poziomie, z niewielką tendencją wzrostową. STEMI statystycznie częściej pojawia się u osób młodych oraz u mężczyzn. [21]

Zgodnie z danymi z polskiego rejestru zawałów mięśnia sercowego AMI-PL wskaźnik śmiertelności jest najwyższy dla pierwszego roku po hospitalizacji z powodu MI i wynosi 19,4%. W kolejnych latach śmiertelność jest znacznie niższa – dla drugiego roku 4,7%, natomiast dla trzeciego roku 4,1%. [55]

W zależności od źródła szacuje się, że rocznie w Polsce występuje między 70 000 a 85 000 przypadków zawałów. [55, 56]

TERCET (*Therapy in the tERtiary Cardiological cEnTer*) to polski rejestr pacjentów wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, największy z którego dostępne są dane opublikowane. Dane rejestrowe umożliwiły przedstawienie rzeczywistych profili lipidowych pacjentów, co odgrywa kluczową rolę w ocenie i modyfikacji terapii hipolipemizujących, jak również wskazanie pacjentów niezdolnych do osiągnięcia celów terapeutycznych (LDL-C). [57]

2.5.3. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienny mózgu (IS)

Zgodnie z raportem organizacji europejskiej SAFE (ang. *Stroke Alliance For Europe*) [58] rozpowszechnienie udarów w Polsce wynosi ponad 357,5 tysięcy. Z czego niemal 295 tys. dotyczy udarów niedokrwiennych. Zapadalność na udary w Polsce różni się znacznie w zależności od typu udaru – standaryzowany według wieku współczynnik zapadalności na 100 tys. mieszkańców dla udaru niedokrwiennego i krwotocznego wyniósł w 2010 roku odpowiednio 173,2 i 53,2. [35]

Szacuje się, że ponad 44 tys. zgonów rocznie w Polsce spowodowanych jest wystąpieniem udaru. [58] Standaryzowany współczynnik umieralności na 100 tys. mieszkańców dla udaru niedokrwiennego i krwotocznego wyniósł w 2010 roku 51,1 i 42,2. Łączna śmiertelność roczna dla udarów niedokrwiennych szacowana jest na 29,5%. [35]

Podobnie jak w przypadku MI, śmiertelność roczna dla udarów niedokrwiennych jest dużo niższa w kolejnych latach po udarze i wynosi około 8% i 5% odpowiednio dla 2-go i 3-go roku po wystąpieniu udaru. [59]

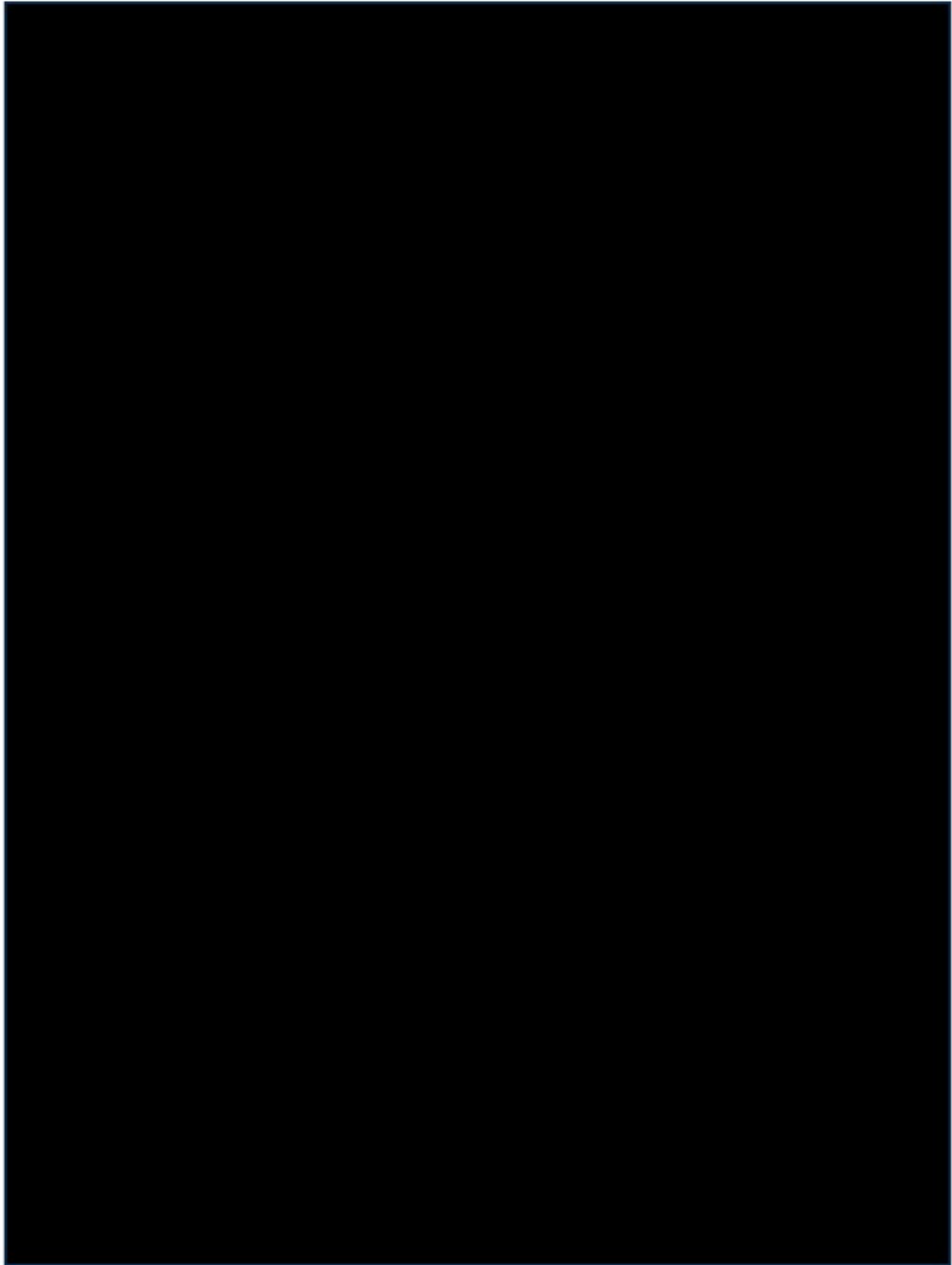
2.5.4. Choroba tętnic obwodowych

Szacuje się, że choroba tętnic obwodowych w Europie dotyka nawet 40 milionów osób, a częstość występowania sięga około 5,3%. Rozpowszechnienie PAD różni się pomiędzy krajami europejskimi (największe rozpowszechnienie w Grecji – 28% oraz we Włoszech – 22,9%, najmniejsze w Belgii – 7%), jednak trend częstości występowania PAD z wiekiem jest spójny – rozpowszechnienie wzrasta. [52]

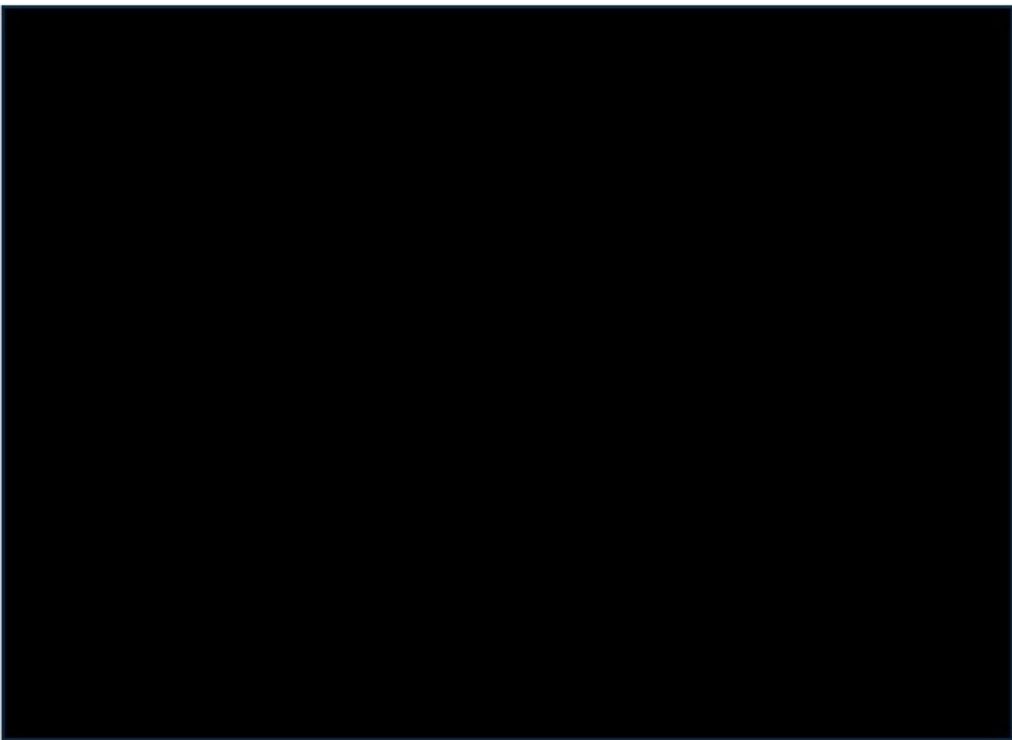
Zgodnie z danymi europejskimi, choroba tętnic obwodowych jest związana z jednoczesnym występowaniem CAD (u około 50% pacjentów) oraz chorobą naczyń mózgowych (u około 20% pacjentów). [52]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]



[REDACTED]

Szczegółowe oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w *Analizie wpływu na system ochrony zdrowia*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

2.6. ROZPOZNANIE

Mimo rozwoju narzędzi diagnostycznych na przestrzeni ostatnich lat, podstawą diagnostyki wśród wszystkich chorób układu krążenia jest wywiad lekarski i rodzinny. Przedwczesne pojawienie się chorób układu krążenia w rodzinie (u kobiet ≤ 65 r.ż, u mężczyzn ≤ 55 r.ż) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem CVD u pacjenta w przyszłości. [32]

2.6.1. Zawał mięśnia sercowego

Do zalecanych metod diagnostycznych zalicza się:

1. Badania laboratoryjne:
 - a. troponiny sercowe;
 - b. izoforma MB kinazy kreatyninowej (ang. *creatinine kinase MB isoform*, CK-MB);
 - c. mioglobina;
 - d. odczyn Biernackiego (OB);
 - e. białko C-reaktywne;
 - f. poziom leukocytów i neutrofilii.

Uszkodzenie mięśnia sercowego definiowane jest jako wzrost stężenia cTn powyżej górnej granicy zakresu wartości referencyjnych wyznaczonej na poziomie 99. centyla w zdrowej populacji [4, 14]:

- stężenie cTnI – 9-70 ng/l (w zależności od metody);
- stężenie cTnT – 10-14 ng/l (w zależności od metody).

W Tabeli 8 przedstawiono opis poszczególnych badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce zawału mięśnia sercowego.

TABELA 8. OPIS BADAŃ LABORATORYJNYCH WYKORZYSTYWANYCH W DIAGNOSTYCE ZAWAŁU MIĘŚNIA SERCOWEGO

Badanie laboratoryjne	Opis
cTn	<ul style="list-style-type: none"> • Oznaczenie biomarkerów - troponiny sercowej I (cTnI) oraz T (cTnT) to podstawowy element wczesnego rozpoznania diagnostycznego zawału mięśnia sercowego. [4, 15] • Stężenia cTnI oraz cTnT ulegają zwiększeniu w ciągu 1 – 3h od zawału, stanowiąc tym samym czuły (na poziomie 95 – 100%) i swoisty (90 – 95%) wskaźnik uszkodzenia mięśnia sercowego. Stężenie cTn normalizuje się po ok. 10 dniach. Czas waha się w zależności od stopnia zaawansowania zawału, od 7 dni przy niewielkim ognisku do 21 dni dla rozległych zawałów pełnościennych. • W celu rzetelnej interpretacji wyników, laboratorium ma obowiązek udzielenia informacji o stosowanej metodzie immunohistochemicznej oznaczania cTn i przyjętej wartości decyzyjnej.

Badanie laboratoryjne	Opis
<p>CK-MB</p> <p>mioglobina</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Kinaza kreatyninowa to enzym katalizujący fosforylację kreatyny, występujący głównie w kardiomiocytach, mięśniach szkieletowych oraz mózgu. We krwi oznacza się stężenie cytoplazmatycznej CK, której jedną z izoform jest CK złożona z podjednostki M – mięśniowej oraz B – mózgowej. [4] • CK-MB uważa się za marker stosunkowo swoisty dla mięśnia sercowego, w którym wynosi 15-20% całkowitej zawartości. Mimo to, CK-MB jest mniej swoisty niż cTn. [64]. • Za wartość referencyjną CK-MB dla rozpoznania uszkodzenia mięśnia sercowego przyjmuje się 99. centyl rozkładu stężeń w referencyjnej populacji osób zdrowych. Wartość decyzyjna waha się między 5 a 10 µg/l. • Należy uzyskać od laboratorium informację na temat przyjętej metody oznaczania i wartości decyzyjnej w celu interpretacji wyników. [15] <p>• Jest markerem, który po zawale mięśnia sercowego pojawia najszybciej, jednak z racji swojej niskiej swoistości nie jest wykorzystywany w diagnostyce zawału. [32]</p>
<p>OB</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zawałowi mięśnia sercowego towarzyszy wzrost stężenia białek ostrej fazy, np. fibrynogenu, co z kolei wpływa na tempo opadania krwinek czerwonych. • Po zawale dochodzi do wzrostu OB po 1 godzinie do 60 mm, występuje najczęściej w 2 dobie zawału i utrzymuje się przez 2 – 3 tygodnie. [32]
<p>CRP</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Marker stanu zapalnego, wytwarzany w wątrobie pod wpływem cytokin zapalnych, ale także w ścianie tętnic w błonie wewnętrznej zmienionej miażdżycowo. Norma dla CRP wynosi 0,08 – 3,1 mg/l, wartość powyżej 10 mg/l świadczy o reakcji zapalnej o dużym nasileniu. CRP jest nieswoistym markerem zawału, świadczy jedynie o pojawiających się w jego efekcie zmianach zapalnych;
<p>leukocyty i neutrofile</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leukocytoza z przewagą neutrofilii, zwykle do 15000 /µl, szczyt między 2. a 4. dobą, normalizacja po 7 dniach.

2. Elektrokardiografia (EKG)

Do zmian w EKG, będących następstwem zawału mięśnia sercowego, zalicza się kolejno:

- pojawienie się spiczastych, wysokich załamków T;
- uniesienie odcinków ST, tzw. fala Pardeego;
- wystąpienie patologicznych załamków Q z dodatkowym obniżeniem wysokości załamków R;
- powrót odcinków ST do linii izoelektrycznej, z dalszym zmniejszaniem się amplitudy załamków R, pogłębieniem załamków Q oraz pojawieniem się ujemnych załamków T. [4, 32]

3. Echokardiografia

Może ujawnić odcinkowe zaburzenia ruchomości ścian serca, pojawiających się tuż po zamknięciu tętnicy, co znajduje zastosowanie przede wszystkim w rozpoznaniu zawału prawej komory lub ściany tylnej. Echokardiografia diagnozuje także inne przyczyny bólu w klatce piersiowej, jak zator tętnicy płucnej czy zapalenie osierdzia. [4]

4. Angiografia wieńcowa

W zawale STEMI podczas pierwszych godzin zawału stwierdza się w angiografii wieńcowej u ok. 80% chorych całkowite zamknięcie światła tętnicy. [4]

Polskie Towarzystwo Kardiologiczne w najnowszych wytycznych z 2018 roku dotyczących diagnozowania i leczenia zawału [15] uznaje, że w zależności od typu zawału, rozróżnia się odmienne kryteria rozpoznania. (Tabela 9)

TABELA 9. KRYTERIA ROZPOZNIANIA W ZALEŻNOŚCI OD TYPU ZAWAŁU [15]

Typ zawału	Kryteria rozpoznania
Typ 1	<p>Wykrycie wzrostu i/lub spadku poziomu cTn we krwi z ≥ 1 wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla w połączeniu ze spełnieniem z ≥ 1 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; • nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie; • patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowy ubytek żywnotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych; • skrzeplina w tętnicy wieńcowej wykryta podczas koronarografii, włącznie z obrazowaniem wewnątrzwieńcowym, lub podczas badania sekcyjnego.
Typ 2	<p>Wykrycie wzrostu i/lub spadku poziomu cTn we krwi z ≥ 1 wartością powyżej URL na poziomie 99. centyla, a także cech nierównowagi między podażą tlenu a zapotrzebowaniem tlen przez komórki mięśnia sercowego w połączeniu ze spełnieniem z ≥ 1 z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego; • nowe niedokrwienne zmiany w elektrokardiogramie; • patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowy ubytek żywnotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.
Typ 3	<p>Pacjenci, u których wystąpił zgon sercowy, z objawami niedokrwienia mięśnia sercowego w połączeniu z przypuszczalnie nowymi zmianami niedokrwienymi w EKG lub migotaniem komór, ale którzy zmarli, zanim można było pobrać krew w celu oznaczenia biomarkerów sercowych, bądź zanim mógł nastąpić wzrost stężenia biomarkerów, lub u których wykryto zawał serca w badaniu sekcyjnym.</p>
Typ 4a	<p>Wzrost stężenia cTn we krwi do wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem cTn przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność $\leq 20\%$) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia cTn po zabiegu musi wynosić $> 20\%$, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 5-krotność URL na poziomie 99. centyla.</p> <p>Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowe niedokrwienne zmiany w EKG; • nowe patologiczne załamki Q w EKG; • nowy ubytek żywnotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych; • wykazane w koronarografii powikłanie zabiegu, które ogranicza przepływ, takie jak rozwarstwienie tętnicy wieńcowej, zamknięcie dużej tętnicy nasierdziejowej zamknięcie/zakrzepica bocznej gałęzi, zaburzenie krążenia obocznego lub dystalna embolizacja.
Typ 4b	<p>Kryteria jak w przypadku zawału 1 typu, w koronarografii lub badaniu sekcyjnym widoczna jest zakrzepica w stencie/stencie wchłanialnym.</p>
Typ 4c	<p>Kryteria jak w przypadku zawału 1 typu, tj. zmiana w tętnicy wieńcowej związana ze wzrostem i/lub spadkiem stężenia cTn z osiągnięciem wartości powyżej URL na poziomie 99. centyla.</p>

Typ zawału	Kryteria rozpoznania
Typ 5	<p>Wzrost stężenia cTn do wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla u pacjentów z prawidłowym stężeniem przed zabiegiem. U chorych ze zwiększonym stężeniem troponiny sercowej przed zabiegiem, które jest stabilne (zmienność $\leq 20\%$) lub wykazuje tendencję spadkową, wzrost stężenia troponiny sercowej po zabiegu musi wynosić $> 20\%$, ale wciąż konieczne jest osiągnięcie bezwzględnej wartości przekraczającej 10-krotność URL na poziomie 99. centyla. Ponadto wymagane jest spełnienie jednego z następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nowe patologiczne załamki Q w elektrokardiogramie; • nowe zamknięcie pomostu lub natywnej tętnicy wieńcowej udokumentowane w koronarografii; • nowy ubytek żywnotnego mięśnia sercowego lub nowe regionalne zaburzenia czynności skurczowej, których umiejscowienie odpowiada etiologii niedokrwiennej, uwidocznione w badaniach obrazowych.

Nawiązując do podziału zawału zgodnie z obrazem EKG, w przypadku STEMI należy w pierwszej kolejności dokonać rozpoznania na podstawie objawów podmiotowych, które odpowiadają niedokrwieniu, przede wszystkim utrzymujący się ból w klatce piersiowej. Niezbędne jest wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG, umożliwiającego wykrycie zaburzeń rytmu mięśnia sercowego oraz segregację pacjentów. Ważnymi przesłankami sugerującymi rozwijający się zawał jest zdiagnozowana choroba wieńcowa, a także promieniowanie bólu do żuchwy, szyi lub lewej kończyny górnej. Brak poprawy po podaniu nitrogliceryny podjęzykowo także może sugerować zawał, jednak nie zaleca się tego jako elementu diagnostycznego. Oprócz EKG, w ostrej fazie zawału wskazuje się na konieczność szybkiego pobrania krwi w celu oznaczenia markerów w surowicy. [21]

2.6.2. Udar mózgu, w tym udar niedokrwienno mózgu (IS)

Rozpoznanie udaru niedokrwienno mózgu opiera się na szeregu badań pomocniczych. (Tabela 10)

TABELA 10. BADANIA POMOCNICZE PRZY ROZPOZNANIU UDARU NIEDOKRWIENNOGO [4]

Badanie pomocnicze	Opis
Tomografia komputerowa (TK)	<ul style="list-style-type: none"> • wczesnymi zmianami widocznymi w TK, które świadczą o IS są: zatarcie granicy między substancją szarą i białą, zatarcie granic jąder podkorowych oraz wstęgi wyspy, niewielki obrzęk; • zmiany w obrazie TK są tym wyraźniejsze, im więcej czasu minęło od początku udaru;
Rezonans magnetyczny (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • we wczesnej diagnostyce udaru niedokrwienno mózgu znaczącą rolę odgrywa technika dyfuzyjna MR (ang. <i>diffusion-weighted imaging</i>, DWI), która umożliwia obrazowanie wczesnych zmian metabolicznych w obrębie komórki; • DWI jest bardziej czuły niż TK i standardowy MR, dlatego jest szczególnie przydatny w diagnozowaniu niewielkiego udaru, powodującego nieznaczne ubytki neurologiczne; • technika perfuzyjna MR (ang. <i>perfusion-weighted imaging</i>, PWI) obrazuje obszar mózgu o zmniejszonym przepływie krwi; • ognisko niedokrwienia, które uwidacznia PWI jest większe niż w przypadku DWI;
Ultrasonografia	<ul style="list-style-type: none"> • stanowi rutynowe badanie w przypadku diagnostyki udaru, umożliwiające wykrycie zwężeń i innych zmian w obrębie tętnic czaszkowych;

Badanie pomocnicze	Opis
Arteriografia	<ul style="list-style-type: none"> • stanowi rutynowe badanie w przypadku diagnostyki udaru, umożliwiające wykrycie zwężeń i innych zmian w obrębie tętnic czaszkowych;
Echokardiografia	<ul style="list-style-type: none"> • stanowi rutynowe badanie w przypadku diagnostyki udaru, umożliwiające wykrycie zwężeń i innych zmian w obrębie tętnic czaszkowych;

W ramach postępowania diagnostycznego podstawową rolę pełni prawidłowe rozpoznanie objawów świadczących o ogniskowym uszkodzeniu mózgu o gwałtownym początku i przyczynie pochodzenia naczyniowego. Po przeprowadzeniu wywiadu z chorym oraz wstępnym badaniu neurologicznym należy:

1. ocenić podstawowe funkcje życiowe - oddychanie, ciśnienie tętnicze, EKG, czynność serca, wysycenie krwi tętniczej tlenem;
2. wykonać badania krwi, tj. morfologię, czas protrombinowy, INR, czas kaolinowo-kefalinowy (ang. *Activated Partial Thromboplastin Time, APTT*), poziom elektrolitów i glukozy we krwi, OB lub CRP, stężenie biochemicznych wskaźników czynności nerek i wątroby, markerów uszkodzenia mięśnia sercowego oraz gazometrię krwi tętniczej;
3. przeprowadzić badania neurologiczne, najczęściej z wykorzystaniem skali NIHSS (ang. *National Institute of Health Stroke Scale*);
4. wykonać badanie obrazowe - pierwszej kolejności należy wykonać TK głowy, w szczególnych przypadkach MR. Postępowanie to umożliwia rozróżnienie udaru niedokrwiennego od tego spowodowanego krwotokiem śródmózgowym. [4]

2.6.3. Choroba tętnic obwodowych

Podstawą postępowania i rozpoznania PAD jest wywiad z pacjentem (incydenty sercowo-naczyniowe, ocena czynników ryzyka, obecność chorób współistniejących) oraz badania przedmiotowe i laboratoryjne. Do metod rozpoznawania PAD zalicza się:

- wskaźnik kostkowo-ramienny (ABI) – jest metodą rozpoznawania i monitorowania LEAD oraz wskaźnikiem miażdżycy i ryzyka sercowo-naczyniowego;
- ultrasonografia podwójna (ang. *duplex ultrasonography, DUS*) – wykorzystywana do oceny układu krążenia pod względem diagnostyki oraz oceny przesiewowej. DUS umożliwia wykrycie zmian subklinicznych w obrębie tętnic, np. blaszek miażdżycowych, co ma znaczenie dla oceny ryzyka CVD;
- cyfrowa angiografia subtrakcyjna (ang. *digital subtraction angiography, DSA*) – inwazyjna metoda wykorzystywana wtedy, gdy nieinwazyjne metody dają rozbieżne wyniki;

- angiografia metodą tomografii komputerowej (ang. *computed tomography angiography*, CTA) – szybka, nieinwazyjna metoda obrazowania w dużej rozdzielczości (także w 3D). Pozwala na uzyskanie siatki naczyń, której poznanie jest niezbędne do dalszego postępowania;
- angiografia rezonansu magnetycznego – stanowi alternatywę szczególnie w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Jest dokładniejsza niż CTA, ma wyższą rozdzielczość obrazowania tkanek miękkich i nie wymaga podania jodowego środka kontrastowego, jednak istnieje także wiele przeciwwskazań do jej stosowania, np. obecność stymulatora lub implantowanego kardiowertera-defibrylatora czy klaustrofobia. [19]

2.7. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W PREWENCJI CHOROÓB SERCOWO-NACZYNIOWYCH

Działania prewencyjne CVD mają ogromne znaczenie, gdyż mogą zapobiec wystąpieniu $\geq 80\%$ chorób sercowo-naczyniowych. W praktyce klinicznej wytyczne zalecają ocenę całkowitego ryzyka CAD lub ryzyka CVD, w celu podjęcia adekwatnych i jak najbardziej skutecznych działań prewencyjnych. [24, 65, 66]

Badania przesiewowe stężenia lipidów we krwi oraz dążenie do ich zmniejszenia, szczególnie w grupach pacjentów o zwiększonym ryzyku, są standardem postępowania w prewencji CVD. Za główny cel leczenia zaburzeń lipidowych uznaje się zmniejszenie stężenia LDL-C. U pacjentów z bardzo dużym całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie stężenia LDL-C $< 1,8$ mmol/l (70 mg/dl). [24]

Wytyczne ESC/EAS 2016, dotyczące zarządzania dyslipidemiami, wyróżniają 5 stopni (zakresów) poziomu LDL-C, które w zależności od całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego wyznaczają określoną strategię postępowania (Tabela 11). Podział ten powstał w oparciu o wysokiej jakości dowody naukowe (metaanalizy oraz RCTs), które potwierdzają redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego w odpowiedzi na redukcję poziomów TC i LDL-C. [24]

TABELA 11. STRATEGIE TERAPEUTYCZNE W ZALEŻNOŚCI OD CAŁKOWITEGO RYZYKA CV ORAZ POZIOMU LDL-C

Całkowite ryzyko CV wg SCORE (%)	Poziom LDL-C				
	<1,8 mmol/l <70 mg/dl	1,8 do <2,6 mmol/l 70 do <100 mg/dl	2,6 do <4,0 mmol/l 100 do <155 mg/dl	4,0 do <4,9 mmol/l 155 do <190 mg/dl	≥4,9 mmol/l ≥190 mg/dl
<1	bez interwencji ukierunkowanej na lipidy				zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne jeśli nie uzyskano kontroli
1 do <5	bez interwencji ukierunkowanej na lipidy				zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne jeśli nie uzyskano kontroli
5 do <10, lub wysokie ryzyko	zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne		zmiana stylu życia i jednoczesne leczenie farmakologiczne		
≥10, lub bardzo wysokie ryzyko	zmiana stylu życia, rozważyć leczenie farmakologiczne		zmiana stylu życia i jednoczesne leczenie farmakologiczne		

SCORE – skala oceny ryzyka sercowo-naczyniowego (ang. *Systematic COronary Risk Estimation*)

Postępowanie terapeutyczne w zakresie dyslipidemii i prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych wiąże się ze zmianą stylu życia (żywienia – ograniczenie spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych) i/lub z leczeniem farmakologicznym. [24]

Przed włączeniem leczenia farmakologicznego modyfikacja stylu życia, włączenie odpowiedniej diety, zwiększenie aktywności fizycznej pozytywnie wpływa na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego. Dieta DASH (ang. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i dieta śródziemnomorska mają udowodnioną naukowo skuteczność w prewencji CVD, głównie ze względu na bogate wykorzystanie tłuszczów roślinnych, szczególnie oliwy z pierwszego tłoczenia. [67] Ponadto wpływ diety na zmniejszenie masy ciała, nadciśnienia tętniczego krwi czy insulinooporności przyczynia się jednocześnie do redukcji całkowitego ryzyka sercowo-naczyniowego. Na zmniejszenie ryzyka CVD korzystnie wpływa również zaprzestanie palenia tytoniu. [24, 19]

W Tabeli 12 przedstawiono wpływ zmiany stylu życia na stężenie lipidów we krwi wraz z wielkością obserwowanego efektu oraz klasy dowodów. [24]

TABELA 12. WPŁYW POSZCZEGÓLNYCH ZMIAN STYLU ŻYCIA NA STĘŻENIE LIPIDÓW [24]

	Wielkość efektu	Klasa dowodów
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężeń TC i LDL-C		
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zmniejszenie spożycia tłuszczów nasyconych	+++	A
Zwiększenie spożycia błonnika	++	A
Spożywanie żywności funkcjonalnej wzbogaconej fitosterolami	++	A
Stosowanie suplementów zawierających czerwony fermentowany ryż	++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A

	Wielkość efektu	Klasa dowodów
Zmniejszenie spożycia cholesterolu	+	B
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+	B
Spożywanie produktów zawierających białko sojowe	±	B
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zmniejszenia stężenia lipoprotein o dużej zawartości trójglicerydów (TG)		
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	+++	A
Zmniejszenie spożycia alkoholu	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	++	A
Zmniejszenie łącznego spożycia węglowodanów	++	A
Stosowanie suplementów zawierających wielonienasycone tłuszcze z grupy omega-3	++	A
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	++	B
Zastępowanie tłuszczów nasyconych tłuszczami jedno- i wielonienasyconymi	+	B
Interwencje dotyczące stylu życia w celu zwiększenia stężenia HDL-C		
Zmniejszenie spożycia tłuszczów trans	+++	A
Zwiększenie zwykłej aktywności fizycznej	+++	A
Zmniejszenie nadmiernej masy ciała	++	A
Zmniejszenie spożycia węglowodanów i zastępowanie ich tłuszczami nienasyconymi	++	A
Niewielkie spożycie alkoholu może być kontynuowane	++	B
Zaprzestanie palenia tytoniu	+	B
Spośród produktów o dużej zawartości węglowodanów preferuje się produkty z małym wskaźnikiem glikemicznym i dużą zawartością błonnika	±	C
Zmniejszenie spożycia mono- i disacharydów	±	C

Leczenie farmakologiczne obejmuje zastosowanie: statyn, leków wiążących kwasy żółciowe (w tym żywice jonowymienne), fibratów, niacyny (kwas nikotynowy), inhibitorów wchłaniania cholesterolu (ezetymib) oraz inhibitorów PCSK9 w monoterapii lub skojarzeniu.

Statyny (m.in. atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, fluwastatyna, rozuwastatyna, prawastatyna i symwastatyna) są inhibitorami reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A, kluczowego enzymu w produkcji cholesterolu. W następstwie zahamowania syntezy cholesterolu w hepatocytach dochodzi do zwiększenia ekspresji receptora LDL na tych komórkach, czego skutkiem jest zwiększone usuwanie LDL z krwi i spadek stężenia cholesterolu w osoczu. Ponadto statyny zmniejszają wytwarzanie apoB i przyspieszają metabolizm VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości, ang. *very low density lipoprotein*). Leki te mogą wykazywać dodatkowe korzystne działania (tzw. plejotropowe):

poprawę czynności śródbłonna, stabilizację blaszki miażdżycowej, ograniczenie odczynu zapalnego w ścianie naczyń, efekty przeciwwązkowe i profibrynolityczne oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego. Prawdopodobnie działania te zależą od zmniejszenia stężenia LDL, ich udział w ostatecznym efekcie klinicznym nie jest poznany.

Statyny są skuteczne w profilaktyce pierwotnej i wtórnej chorób sercowo-naczyniowych. Bez względu na wiek i płeć zmniejszają ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych, udaru mózgu i zgonu z przyczyn sercowych u osób z rozwiniętą chorobą sercowo-naczyniową i bez chorób sercowo-naczyniowych, u chorych na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze. Redukcja incydentów sercowo-naczyniowych nie zależy od wyjściowego stężenia LDL-C, ale od stężenia osiągniętego w wyniku terapii (im jest mniejsze, tym korzyści większe), stopnia (%) zmniejszenia stężenia oraz od czasu leczenia. [4]

Stosowane w niskich dawkach są na ogół dobrze tolerowane, natomiast stosowanie wysokich dawek statyn wiąże się często z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Statyny różnią się między sobą w zakresie intensywności działania, stopnia wchłaniania, wiązania z białkami osocza, wydalania i rozpuszczalności. Statyny mogą być stosowane w monoterapii lub w terapii skojarzonej. Najsilniejsze działanie hipolipemizujące wykazuje rozuwastatyna, umiarkowane atorwastatyna i symwastatyna, a najłabsze fluwastatyna, lowastatyna i prawastatyna. [24]

Leki wiążące kwasy żółciowe (tj. cholestyramina, kolestypol – żywice jonowymienne; kolekstran i kolesewalam) wiążą w jelicie kwasy żółciowe i w ten sposób zapobiegają przedostawaniu się kwasów żółciowych do krwi eliminując ich część z krążenia jelitowo-wątrobowego. Wątroba, zubożona o żółć, syntezuje ją z większej ilości cholesterolu. Powoduje to kompensacyjne zwiększanie wątrobowej aktywności receptorów LDL i zmniejszanie stężenia LDL-C we krwi. U osób ze zwiększonym stężeniem TG nasila się synteza VLDL w wątrobie, co wiąże się z dalszym wzrostem stężenia TG. [4, 24]

Fibraty to agoniści receptorów α aktywowanych proliferatorami peroksysomów, działający za pośrednictwem czynników transkrypcyjnych regulujących różne etapy metabolizmu lipidów i lipoprotein. Cechują się dużą skutecznością w obniżaniu stężeń TG poposiłkowych i na czczo. Działanie fibratów podwyższające HDL-C jest niewielkie. Mogą również wykazywać działanie obniżające stężenie LDL-C, lecz w zakresie znacznie mniejszym niż np. ezetymib. Dowody pochodzące z metaanaliz donoszą, że terapia fibratami może zmniejszać częstość występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (choć związek ten nie jest do końca wyjaśniony) [68], ale największe korzyści obserwowano u pacjentów z podwyższonymi stężeniami TG. [24]

Niacyna (kwas nikotynowy) jest lekiem o mniejszym znaczeniu klinicznym. Posiada szerokie działanie modulujące stężenia lipidów, podwyższając stężenie HDL-C, czy zmniejszając stężenie LDL-C lub TG. Obecnie w Europie nie ma zarejestrowanych żadnych leków zawierających kwas nikotynowy. [24]

Ezetymib jest lekiem hipolipemizującym, który hamuje wchłanianie cholesterolu z pokarmu i z żółci w jelitach i nie wpływa na wchłanianie składników rozpuszczalnych w tłuszczach. Tym samym ezetymib zmniejsza ilość LDL-C docierającego do wątroby. W odpowiedzi wątroba reaguje zwiększeniem liczby receptorów LDL, co zmniejsza ilość LDL-C w krwioobiegu. [24] Efekt hipolipemizujący ezetymibu jest słabszy niż w przypadku statyn. Znamienne zmniejsza ryzyko wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej u chorych po ostrym zespole wieńcowym leczonych symwastatyną. [4]

Inhibitory PCSK9 (ewolokumab, alirokumab) to inhibitory działające na białko (PCSK9) mający wpływ na kontrolę receptorów lipoprotein o małej gęstości (LDLR). Poprzez zwiększenie czynności białka PCSK9 w osoczu, dochodzi do zmniejszenia ekspresji LDLR, co powoduje zwiększenie stężenia LDL-C w osoczu. Działanie terapeutyczne wiąże się z silną redukcją stężenia LDL-C (~60% w monoterapii oraz po dodaniu do statyny – bez względu na zastosowane leczenie hipolipemizujące). Inhibitory PCSK9 podawane są we wstrzyknięciach raz na 2 lub 4 tyg. Wskazaniem do ich stosowania jest hipercholesterolemia (głównie rodzinna) i nietolerancja statyn, jak również miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego. [4, 69]

Podsumowanie postępowania terapeutycznego dla zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: choroba wieńcowa (CAD), zawał mięśnia sercowego (MI), udaru mózgu i choroby tętnic obwodowych (PAD) przedstawiono w Aneksie (Tabela 29).

3. Wytyczne i standardy postępowania

W celu określenia aktualnie obowiązujących zaleceń postępowania terapeutycznego u pacjentów [REDACTED] w zakresie leczenia hipolipemizującego (jako prewencji wtórnej CVD), przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, a także strony towarzystw naukowych oraz agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. W związku z tym, że inhibitory PCSK9 zostały dopuszczone do obrotu w 2015 roku, przeszukanie ograniczono do dokumentów opublikowanych nie wcześniej niż w 2015 roku.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 18 dokumentów zawierających rekomendacje terapeutyczne w omawianym problemie zdrowotnym. Zestawienie odnalezionych dokumentów, wraz z datą publikacji i wykazem analizowanych obszarów tematycznych, przedstawiono chronologicznie w Tabeli 13.

TABELA 13. ZESTAWIENIE ODNALEZIONYCH DOKUMENTÓW ZAWIERAJĄCYCH WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ W LECZENIU HIPOLIPEMIZUJĄCYM PACJENTÓW [REDACTED]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Data	Ref.
Wytyczne polskie			
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne Sekcja Farmakoterapii Sercowo- Naczyniowej (PTK SFSN)	Leczenie dyslipidemii	2018	[70]
Polskie Towarzystwo Lipidologiczne/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTL/KLRwP/PTK)	Zalecenie ogólne postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych	2016	[71]
Polskie Towarzystwo Kardiologiczne (PTK) - stanowisko grupy ekspertów	Inhibitory PCSK9 w ciężkiej hipercholesterolemii	2016	[72]
Wytyczne zagraniczne			
American Heart Association/American College of Cardiology i in. (AHA/ACC i in.)	Redukcja ryzyka ASCVD poprzez zarządzanie poziomem cholesterolu	2018	[73]
American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)	Ostry udar niedokrwienny	2018	[74]
American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology (AAACE/ACE)	Postępowanie w dyslipidemii i prewencji choroby sercowo-naczyniowej	2017	[75]

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Data	Ref.
European Society of Cardiology (ESC)/ European Society for Vascular Surgery (ESVS)	Zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenie chorób tętnic obwodowych	2017	[76]
European Society of Cardiology (ESC)	Ostry zawał serca (z uniesieniem odcinka ST)	2017	[77]
National Lipid Association (NLA)	Inhibitory PCSK9	2017	[78]
	Udar i przejściowy atak niedokrwienny	2017*(2008)	[79]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Choroba sercowo-naczyniowa: ocena i redukcja ryzyka, w tym modyfikacja lipidów	2016*(2014)	[80]
	Ewolokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej	2016	[81]
	Alirokumab w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i dyslipidemii mieszanej	2016	[82]
	Ezetymib w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii heterozygotycznej i nie-rodzinnej hipercholesterolemii	2016	[83]
European Society of Cardiology (ESC) Szósta Wspólna Grupa Robocza ESC i innych towarzystw naukowych	Zalecenia prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej	2016	[84,85]
European Society of Cardiology (ESC) i European Atherosclerosis Society (EAS)	Zalecenia dotyczące postępowania w dyslipidemii	2016	[86, 87]
Canadian Cardiovascular Society (CCS)	Postępowanie w dyslipidemii jako prewencja chorób układu krążenia	2016	[88]
American College of Cardiology (ACC)	Postępowanie hipolipemizujące w celu redukcji ryzyka ASCVD	2016	[89]
American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC)	Postępowanie w PAD kończyny dolnej	2016	[90]
Society for Vascular Surgery (SVS)	PAD kończyn dolnych	2015	[91]
European Society of Cardiology (ESC)	Postępowanie w ostrych zespołach wieńcowych (bez przetrwałego uniesienia odcinka ST)	2015	[92]
National Lipid Association (NLA)	Postępowanie w dyslipidemii	2015	[93, 94]

*aktualizacja

3.1. LECZENIE HIPOLIPEMIZUJĄCE JAKO PREWENCJA WTÓRNA RYZYKA CVD

3.1.1. Cel terapii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono wytyczne postępowania w zakresie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego (CV), w tym redukcji ryzyka zdarzeń związanych z występowaniem zmian miażdżycowych (ASCVD).

Zgodnie z rekomendacjami, podstawą leczenia hipolipemizującego jest ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, a nadrzędnym celem leczenia dyslipidemii jest zmniejszenie stężenia LDL-C. Rekomendacje wskazują, że osiągnięte bardzo istotne obniżenie stężenia LDL-C wiąże się z poprawą rokowania pacjentów, zmniejszeniem ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych oraz redukcją nasilenia zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. Docelowe stężenie LDL-C jest ściśle powiązane z kategorią ryzyka, do której kwalifikowany jest pacjent.

W większości analizowanych wytycznych, oprócz kategorii niskiego i umiarkowanego (średniego) ryzyka CV wyróżniano kategorie wysokiego/dużego i bardzo wysokiego/dużego ryzyka, natomiast w najnowszych polskich wytycznych PTK SFSN 2018 oraz w wytycznych AACE/ACE 2017 wyróżniono dodatkowo kategorię ryzyka ekstremalnego. Wytyczne PTK SFSN 2018 w zakresie celu terapeutycznego są najbardziej rygorystyczne, ponieważ w kategorii wysokiego ryzyka zalecany poziom LDL-C jest taki, jak w większości wytycznych dla kategorii bardzo wysokiego ryzyka (tj. < 70 mg/dl). Docelowe stężenie LDL-C proponowane przez PTK SFSN 2018 dla pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka wynosi < 55 mg/dl i jest tożsame z docelowym stężeniem dla ryzyka ekstremalnego w wytycznych AACE/ACE 2017. Za cel terapeutyczny dla pacjentów po wielokrotnych incydentach sercowo-naczyniowych, rewaskularyzacjach i innych stanach wskazujących na ekstremalne ryzyko zdarzeń CV w dokumencie PTK SFSN 2018 wskazano stężenie LDL-C < 35 mg/dl. Szczegółowe informacje dotyczące kwalifikacji do grup podwyższonego ryzyka wraz z docelowymi wartościami stężenia LDL-C zestawiono w Tabeli 14.

Na potrzeby analizy przyjęto jedną jednostkę stężenia LDL-C - mg/dl. Gdy w dokumencie oryginalnym podano jedynie stężenie w mmol/l przeliczano wartość z zastosowaniem mnożnika wynoszącego 38,67.

TABELA 14. DEFINICJA KATEGORII ZWIĘKSZONEGO RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO ORAZ DOCELOWE WARTOŚCI STĘŻENIA LDL-C

Wytyczne	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Wytyczne polskie	Ekstremalne ryzyko	Komentarz
Wytyczne polskie					
PTK SFSN 2018 [70]	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 czynniki ryzyka i ryzyko w skali Pol-SCORE 10–20%; • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium bez innych czynników ryzyka; Cel leczenia: < 70 mg/dl.	<ul style="list-style-type: none"> • Stan po rewaskularyzacji; • Ryzyko w skali Pol-SCORE > 20%; • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek w 3./4. stadium z ≥ 1 czynnikiem ryzyka; • Hipercholesterolemia rodzinna; • Wywiad przedwczesnej ASCVD (w wieku < 55 lat u mężczyzn i < 65 lat u kobiet); • Rozpoznana CVD u chorych na cukrzycę lub pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w 3./4. stadium; Cel leczenia: < 55 mg/dl.	<ul style="list-style-type: none"> • Stan po wielokrotnych incydentach CV i/lub rewaskularyzacjach; • Przeszkórne stentowanie pnia głównego lewej tętnicy wieńcowej i/lub/i wielonaczyniowa choroba wieńcowa (kompleksowa angioplastyka w wielonaczyniowej chorobie wieńcowej); • Miazdżyca uogólniona — wielu tożysk naczyniowych z dodatkowymi czynnikami ryzyka; • Progresa ASCVD u pacjentów, u których osiągnięto i stale utrzymywano LDL-C < 55 mg/dl; Cel leczenia: < 35 mg/dl.	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko zdarzeń CV. 	

Wytyczne	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Ekstremalne ryzyko	Komentarz
<p>PTL/KLRwP/PTK 2016 [71]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Silny pojedynczy czynnik ryzyka (rodzina dyslipidemia, ciężkie nadciśnienie tętnicze); Cukrzyca typu 1 i 2 bez dodatkowego czynnika ryzyka lub uszkodzenia narządowego; Umiarkowane stadium przewlekłej choroby nerek (GFR: 30–59 ml/min/1,73 m²); Ryzyko zgonu z powodu CVD \geq 5% i < 10% wg Pol-SCORE; <p>Cel leczenia: LDL-C < 100 mg/dl LUB redukcja o \geq 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 100–190 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> Rozpoznana CVD; Cukrzyca typu 1 i 2 z \geq 1 czynnikiem ryzyka lub uszkodzeniem narządowym (np. mikroalbuminuria); Ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²); Ryzyko zgonu z powodu CVD \geq 10% wg Pol-SCORE; <p>Cel leczenia: LDL-C < 70 mg/dl LUB redukcja o \geq 50%, jeśli wyjściowa wartość wynosi 70–135 mg/dl</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko zdarzeń CV.
Wytyczne zagraniczne				
<p>AHA/ACC i in. 2018 [73]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 65 lat; HeFH; Cukrzyca; Historia wcześniejszego zabiegu pomostowania tętnic wieńcowych lub przeszłornej interwencji wieńcowej poza głównym zdarzeniem ASCVD Nadciśnienie; Przewlekła choroba nerek; Trwałe podwyższenie stężenie LDL-C \geq 100 mg/dl pomimo maks. tolerowanej terapii statynami; Status palacza; Wrodzona wada serca w przeszłości; <p>Cel leczenia: redukcja LDL-C o 50%.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wiele głównych zdarzeń ASCVD w przeszłości lub 1 główne zdarzenie ASCVD i wiele stanów wysokiego ryzyka; <p>Cel leczenia: < 70 mg/dl lub redukcja o 50%.</p>	-	<ul style="list-style-type: none"> Ryzyko ASCVD; Główne zdarzenia ASCVD: ACS \leq 12 miesięcy; w przeszłości: MI (inny niż ACS powyżej), udar, objawowa PAD (chromanie z ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja/amputacja w przeszłości) Kliniczne ASCVD definiowane jako: ACS w przeszłości; MI, stabilna lub niestabilna dławica piersiowa lub rewaskularyzacja wieńcowa lub innych tętnic, udar, TIA, PAD; Ciężka pierwotna hipercholesterolemia (\geq 190 mg/dl) – cel leczenia: LDL-C \leq 100 mg/dl.

Wycieczne	Wysokie ryzyko	Bardzo wysokie ryzyko	Ekstremalne ryzyko	Komentarz
<p>AACE/ACE 2017 [75]</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 czynniki ryzyka i 10-letnie ryzyko 10-20% cukrzyca lub przewlekła choroba nerek (3/4 stopnia) bez dodatkowych czynników ryzyka; <p>Cel leczenia: LDL-C < 100 mg/dl.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ustanowiona lub niedawna hospitalizacja z powodu ACS, choroby wieńcowej, tętnie szyjnych lub PAD, 10-letnie ryzyko > 20%; • Cukrzyca lub przewlekła choroba nerek (3/4 stopnia) z ≥ 1 czynnikiem ryzyka; • HeFH; <p>Cel leczenia: LDL-C < 70 mg/dl.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Progresywny ASCVD • Ustanowiona kliniczna CVD u pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek (3/4 st.) lub HeFH; • Historia przedwczesnego ASCVD ; <p>Cel leczenia: LDL-C < 55 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko ASCVD; • Progresywny ASCVD: niestabilna dławica piersiowa po osiągnięciu LDL-C < 70 mg/dl); • Historia przedwczesnego ASCVD: MI lub nagła śmierć przed ukończeniem 55 lat u ojca lub innego krewnego pierwszego stopnia lub przed 65 r.ż. u matki lub innej krewniej pierwszego stopnia płci żeńskiej;
<p>NICE 2016 [81, 82]</p>	<p>Pacjenci z jakimkolwiek stanem z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostry zespół wieńcowy (taki jak zawal serca lub niestabilna dławica piersiowa, wymagające hospitalizacji); • rewaskularyzacja wieńcowa lub tętnic; • choroba wieńcowa; • udar niedokrwieny; • PAD. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci po przebytych zdarzeniu sercowo-naczyniowym lub chorobie wielonaczyniowej (zdarzenie CV w więcej niż jednym naczyniu). 		<p>Zamiast docelowego poziomu LDL-C podano poziom LDL-C, powyżej którego zalecane jest stosowanie inhibitorów PCSK9:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie wysokiego ryzyka CVD: > 155 mg/dl; • w grupie bardzo wysokiego ryzyka CVD oraz w HeFH: > 135 mg/dl.
<p>ESC 2016 (6. GRUPA ROBOCZA) [84]</p>	<p>Osoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ze znacząco podwyższonym 1 czynnikiem ryzyka, zwłaszcza stężeniem cholesterolu > 310 mg/dl (np: hipercholesterolemia rodzinna) lub z ciśnieniem tętniczym $\geq 180/110$ mm Hg; • większość pacjentów z cukrzycą (z wyjątkiem młodych osób z cukrzycą typu 1 i bez poważnych czynników ryzyka, którzy mogą mieć ryzyko niskie do umiarkowanego); • z umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) • SCORE $\geq 5\%$ i < 10%; <p>Cel leczenia LDL-C: < 100 mg/dl lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowe stężenie: 100-200 mg/dl.</p>	<p>Pacjenci obciążeni jakimkolwiek czynnikiem z niżej wymienionych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • udokumentowana CVD; • cukrzyca z uszkodzeniami narządowymi, tj. ślankomocz, lub z istotnymi czynnikami ryzyka, takimi jak palenie tytoniu lub istotna hipercholesterolemia, lub znaczące nadciśnienie tętnicze; • ciężka przewlekła choroba nerek (GFR < 30 ml/min/1,73 m²); • SCORE $\geq 10\%$; <p>Cel leczenia LDL-C: < 70 mg/dl lub redukcja o $\geq 50\%$, jeśli wyjściowe stężenie: 70-135 mg/dl.</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko CVD; • Udokumentowana CVD obejmuje: przebyty ostry zawal serca, ACS, rewaskularyzacja w obrębie tętnic wieńcowych i innych tętnic, udar mózgu i TIA, tętniak aorty i PAD.

3.1.2. Farmakoterapia

Opisane poniżej wytyczne dotyczą postępowania terapeutycznego ukierunkowanego na prewencję wtórną ryzyka sercowo-naczyniowego poprzez redukcję stężenia LDL-C. W niniejszym opisie skoncentrowano się na leczeniu farmakologicznym, pomijając przy tym szeroki aspekt modyfikacji stylu życia, stanowiącego podstawę postępowania we wszystkich kategoriach ryzyka.

Jako leczenie hipolipemizujące pierwszej linii wytyczne zgodnie wskazują statyny. Leczenie statynami zalecane jest także po osiągnięciu celu terapeutycznego dla LDL-C, jako kontynuacja podjętego leczenia bez zmian dawki, co warunkuje dalsze obniżanie ryzyka [71].

W grupach zwiększonego ryzyka zalecana jest terapia statynami w wysokich lub maksymalnych tolerowanych dawkach, a w przypadku nieosiągnięcia docelowych wartości stężenia LDL-C zaleca się dodanie do terapii ezetymibu. Najnowsze polskie wytyczne (PTK SFSN 2018) wskazują, że alternatywą dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny, które nie zawsze umożliwiają osiągnięcie docelowych stężeń lipidów, a mogą się wiązać z nasileniem działań niepożądanych statyn, jest dołączenie do statyny ezetymibu. Ezetymib, jako lek drugiej linii, zalecany jest również przy nietolerancji statyn jako monoterapia. Przy nietolerancji statyn niektóre wytyczne jako opcję wskazują również żywice jonowymienne, a wytyczne NLA 2015 wskazują dodatkowo fibraty, kwas nikotynowy oraz tłuszcze omega-3.

Zdecydowana większość wytycznych, jako kolejną skuteczną opcję leczenia hipolipemizującego wskazuje inhibitory PCSK9, dodane do standardowej terapii hipolipemizującej z zastosowaniem statyn (za wyjątkiem nietolerancji statyn) i EZE. Jako wskazania do ich stosowania uwzględniono przede wszystkim nieskuteczność leków pierwszego i drugiego rzutu, jak również nietolerancję statyn, szczególnie wśród pacjentów należących do grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego.

W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego, szczególnie w ciężkiej hipercholesterolemii, wskazano LDL aferezę. Należy jednak wskazać, że terapia wiąże się z wysokim ryzykiem powikłań, a do najważniejszych działań niepożądanych zalicza się: hipotonię, bóle brzucha, nudności, wymioty, zawroty i bóle głowy, hipokalcemię, niedokrwistość z niedoboru żelaza, reakcje alergiczne, hemolizę oraz małopłytkowość. [71] Ponadto, LDL-afereza jest mechaniczną metodą usuwania cząstek LDL, wykonywaną co 1 lub 2 tyg. (trwającą od 2 do 4 godzin), co wpływa na jej uciążliwość dla pacjentów. Dodatkowo, stosowanie tego zabiegu jest ograniczone poprzez jego niewielką dostępność (aktualnie zabiegi wykonywane są tylko w kilku ośrodkach w Polsce) [63], wysokie koszty oraz duże obciążenie pacjenta.

Ponadto finansowane zabiegów LDL-aferezy odbywa się jest w ramach leczenia szpitalnego (katalog świadczeń odrębnych, świadczenie „Hospitalizacja związana z LDL-aferezą” oraz katalog produktów do sumowania, świadczenie „LDL-afereza”) – w 2017 r. wykonanych zostało 314 zabiegów LDL-aferezy u 25 pacjentów. [95]

Szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia hipolipemizującego jako prewencji wtórnej wraz z poziomem rekomendacji¹ (jeśli była podana w dokumencie) zestawiono w Tabela 15, natomiast przykładowy schemat leczenia w grupie wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka przedstawiono w Tabela 16.

TABELA 15. REKOMENDACJE W ZAKRESIE FARMAKOTERAPII HIPOLIPEMIZUJĄCEJ

Wytyczne	Redukcja ryzyka	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD
POLSKIE WYTYCZNE/ZALECENIA		
PTK SFSN 2018 [70]	Zdarzenia CV	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny - nadrzędna i najistotniejsza metoda farmakoterapii hipolipemizującej; • Alternatywą dla zwiększania dawek i wybierania najsilniejszej statyny jest dołączenie do statyny ezetymibu; • Inhibitory PCSK9 - jako kandydatów do stosowania wskazano pacjentów z bardzo wysokim całkowitym ryzykiem sercowo-naczyniowym, osoby z HeFH (i niektóre z HoFH), osoby przyjmujące maks. tolerowane dawki leków pierwszego i drugiego rzutu i/lub leczonych aferezą, jak również pacjentów nietolerujących statyn, z utrzymującymi się wysokimi stężeniami LDL-C; • Leczenie poprzez aferezę LDL powinno się rozważyć u pacjentów z utrzymującym się wysokim stężeniem LDL-C, pomimo stosowania maks. dawek farmakoterapii i diety.
PTL/KLRWP/PTK 2016 [71]	Ryzyko zdarzeń CV	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny - leki 1. linii; by osiągnąć cel terapeutyczny zaleca się stosowanie statyn w najwyższych rekomendowanych lub tolerowanych dawkach, (rekomendacja I A); • Ezetymib - jeśli cel terapii nie został osiągnięty, należy rozważyć dodanie do statyny (rekomendacja IIa B); • Inhibitory PCSK9 – do rozważenia u pacjentów z grupy bardzo wysokiego i wysokiego ryzyka, u których stosowanie MTD statyn w połączeniu z ezetymibem nie przynoszą oczekiwanego spadku LDL-C oraz w grupie pacjentów z nietolerancją statyn, w tym: <ul style="list-style-type: none"> – u pacjentów po incydencie sercowo-naczyniowym lub z cukrzycą z powikłaniami i utrzymującym się stężeniem LDL-C > 160 mg/dl mimo optymalnej terapii hipolipemizującej (rekomendacja IIb C); • Żywicze jonowymiennie - jeśli cel terapii nie został osiągnięty, można rozważyć połączenie statyny z żywicą jonowymienną (rekomendacja IIb C); • U pacjentów z nietolerancją statyn należy rozważyć stosowanie ezetymibu lub żywic jonowymiennych lub ich połączeń (rekomendacja IIa C); • Można rozważyć dodanie fenofibratu do terapii statyną u pacjentów z grupy wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka z utrzymującym się stężeniem TG > 200 mg/dl mimo terapii statynami (rekomendacja IIb C); • LDL afereza - można rozważyć u osób, u których pomimo diety i maks. tolerowanej farmakoterapii stężenie LDL-C wynosi przez 6 miesięcy ≥ 300 mg/dl lub ≥ 200 mg/dl u chorych z chorobą wieńcową.

¹ Wyjaśnienie oznaczeń stosowanych do określenia rekomendacji przedstawiono w aneksie.

Wytyczne	Redukcja ryzyka	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD
PTK – stanowisko Grupy Ekspertów 2016 [72]		Inhibitory PCSK9: <ul style="list-style-type: none"> • nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C wynosi ≥ 160 mg/dl; • rozpoznana ASCVD (przebyty MI, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, udar mózgu, PAD, rewaskularyzacja obwodowa) u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C wynosi ≥ 160 mg/dl.
ZAGRANICZNE WYTYCZNE/ZALECENIA		
AHA/ACC i in. 2018 [73]	ASCVD	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny – leki pierwszego wyboru, dawkowanie uzależnione od wieku, ryzyka/występowania ASCVD, wyjściowego poziomu LDL-C oraz skuteczności leczenia; u pacjentów ≤ 75 r.ż. z ASCVD – wysokie dawki statyn lub MTD. (rekomendacja I A); • Ezetymib – dodać jeśli u pacjentów z ASCVD lub bardzo wysokim ryzykiem ASCVD, pomimo stosowania wysokich lub maks. tolerowanych dawek cel LDL-C nie został osiągnięty (rekomendacja I B-R); • Inhibitor PCSK9 - gdy pomimo terapii statynami i ezetymibem docelowy poziom LDL-C nie został osiągnięty (rekomendacja I A);
AAACE/ACE 2017 [75]	ASCVD	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny – lek pierwszego wyboru (rekomendacja A; BEL 1); mogą być stosowane w skojarzeniu z ezetymibem, żywicami jonowymiennymi czy inhibitorami PCSK-9, jeśli docelowe stężenie lipidów nie zostanie osiągnięte w monoterapii; • Ezetymib – terapia skojarzona ze statynami (rekomendacja A; BEL 1); monoterapia w celu obniżenia LDL-C i apoB, szczególnie przy nietolerancji statyn (rekomendacja B; BEL 2); • Inhibitory PCSK9 – u osób z CVD stosujących MTD statyn, którzy nie osiągnęli docelowego poziomu LDL-C; w monoterapii tylko przy nietolerancji statyn (rekomendacja A; BEL1); • Żywice jonowymienne – do rozważenia przy redukcji apoB, ponieważ mogą zwiększać TG (rekomendacja A; BEL1);
NLA 2017 [78]	ASCVD	Inhibitory PCSK9: <ul style="list-style-type: none"> • powinny być rozważane do redukcji ryzyka ASCVD u pacjentów ze stabilną ASCVD, u osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka ASCVD stosujących MTD statyn \pm ezetymib, z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl (siła rekomendacji: A, jakość: wysoka); • można rozważać u pacjentów z progresywnym ASCVD, stosujących MTD statyn \pm ezetymib z poziomem LDL-C ≥ 70 mg/dl do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, brakiem niekontrolowanych czynników ryzyka ASCVD lub innych kluczowych czynników wysokiego ryzyka, jeśli LDL-C wynosi ≥ 100 mg/dl pomimo MTD statyn \pm ezetymibu do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 40-79 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C wynosi ≥ 70 mg/dl (lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl) pomimo maks. tolerowanych dawek statyn \pm ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia); • rozważyć u pacjentów w wieku 18-39 lat z wyjściowym poziomem LDL-C ≥ 190 mg/dl, z niekontrolowanymi czynnikami ryzyka ASCVD (lub innymi kluczowymi czynnikami wysokiego ryzyka) lub pewną FH, jeśli LDL-C ≥ 100 mg/dl pomimo MTD statyn \pm ezetymib do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: E, jakość: niska); • rozważyć u pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka z nietolerancją statyn i wymagających dodatkowej terapii hipolipemizującej do dalszej redukcji LDL-C (siła rekomendacji: B, jakość: średnia).

Wytyczne	Redukcja ryzyka	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD
ESC 2016 (6. GRUPA ROBOCZA) [84]	CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny – leki pierwszego wyboru; • Statyny + ezetymib (lub ezetymib w monoterapii przy nietolerancji statyn) - gdy nie udaje się osiągnąć docelowego stężenia LDL-C przy zastosowaniu MTD statyn; • Żywyce jonowymienne – nie są zalecane do rutynowego stosowania ze względu na złą tolerancję i tendencję do zwiększania wartości TG w osoczu; • Fibraty, niacyna (kwas nikotynowy) - nie zaleca się rutynowego stosowania w ramach prewencji CVD; • Fibraty (fenofibrat) + statyna – rozważyć gdy w trakcie terapii statynami utrzymują się podwyższone stężenie TG i/lub bardzo niskie stężenie HDL-C; • Inhibitory PCSK9 – monoterapia lub w skojarzeniu z MTD statyn.
ESC/EAS 2016 [87]	CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny należy przepisywać w dawkach zwiększanych aż do maks. zalecanych lub maks. tolerowanych w celu osiągnięcia celu terapeutycznego (rekomendacja I A); • Jeżeli nie osiągnięto celu terapeutycznego - rozważyć połączenie statyny z ezetymibem (rekomendacja IIa B) lub z lekiem wiążącym kwasy żółciowe (rekomendacja IIb C); • W przypadku nietolerancji statyn należy rozważyć ezetymib, leki wiążące kwasy żółciowe lub połączenie tych leków (rekomendacja IIa C); • Inhibitor PCSK9 - można rozważyć u pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego z utrzymującym się dużym stężeniem LDL-C pomimo leczenia MTD statyn w połączeniu z ezetymibem, a także u pacjentów nietolerujących statyn (rekomendacja IIb C).
NICE 2016* (2014) [80]	CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby z CVD – rozpocząć podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg lub mniejszej (m.in. w sytuacji potencjalnych interakcji z lekami czy wysokiego ryzyka działań niepożądanych); • Nie należy opóźniać leczenia statynami w prewencji wtórnej w celu zarządzania modyfikowalnymi czynnikami ryzyka; • U osób z ACS nie należy opóźniać leczenia statynami; • Fibraty, niacyna, żywyce jonowymienne – nie należy stosować ich rutynowo w prewencji CVD (pierwotnej i wtórnej), również jako terapia dodana do statyn; • Ezetymib – należy rozważyć u osób z pierwotną hipercholesterolemią.
NICE 2016 [81]	CVD	<p>Ewolokumab jest rekomendowany (dawka 140 mg co 2 tygodnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C > 155 mg/dl; • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u osób z bardzo wysokim ryzykiem CV oraz utrzymującym się stężeniu LDL-C > 135 mg/dl.
NICE 2016 [82]	CVD	<p>Alirokumab rekomendowany jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u dorosłych z wysokim ryzykiem CV i utrzymującym się stężeniu LDL-C > 155 mg/dl, pomimo maks. tolerowane dawki terapii hipolipemizującej; • w pierwotnej hipercholesterolemii nierodzinnej lub dyslipidemii mieszanej u dorosłych z bardzo wysokim ryzykiem CV i utrzymującym się stężeniu LDL-C > 135 mg/dl, pomimo maks. tolerowane dawki terapii hipolipemizującej.
NICE 2016 [83]	CVD	<ul style="list-style-type: none"> • Ezetymib w monoterapii jest rekomendowany w leczeniu pierwotnej (heterozygotycznej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych z przeciwwskazaniami do terapii statynami lub przy nietolerancji statyn; • Ezetymib w skojarzeniu ze statynami rekomendowany w leczeniu pierwotnej (heterozygotycznej lub nierodzinnej) hipercholesterolemii u dorosłych z niedostatecznie kontrolowanym stężeniem LDL-C po odpowiednim dostosowaniu dawki początkowej statyn lub z powodu ograniczania dawki przez nietolerancję początkowej dawki statyn.

Wytyczne	Redukcja ryzyka	Leczenie hipolipemizujące – prewencja wtórna CVD
<p>CCS 2016 [88]</p>	<p>Zdarzenia CV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny - w stanach klinicznych związanych z wysokim ryzykiem, tj. kliniczna miażdżycza, tętniak aorty brzusznej, cukrzyca (większość przypadków), przewlekła choroba nerek (> 50 r.ż.), stężenie LDL-C \geq 194 mg/dl (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów); osoby z niedawnym ACS lub chorobą wieńcową – statyny w maks. tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub innym lekiem nie będącym statyną (brak informacji na temat siły rekomendacji); • Ezetymib – leczenie II linii u pacjentów z CVD, jeśli cel leczenia nie został osiągnięty z maks. tolerowanymi dawkami statyn (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów); • Niacyna, fibraty – nie rekomenduje się stosowania w terapii skojarzonej ze statynami w prewencji CVD u osób, którzy osiągnęli cel leczenia (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów); • Żywiec jonowymienne – można rozważyć u pacjentów z wysokim ryzykiem, z LDL-C powyżej celu terapii pomimo stosowania statyn z lub bez ezetymibu (warunkowa rekomendacja, niska jakość dowodów); • Inhibitory PCSK9 – należy rozważyć u pacjentów z miażdżycową CVD, którzy nie osiągnęli zalecanego poziomu LDL-C pomimo stosowania MTD statyn z lub bez ezetymibu (warunkowa rekomendacja, średnia jakość dowodów).
<p>ACC 2016 [89]</p>	<p>ASCVD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów, u których mimo leczenia statynami stężenie LDL-C wynosi \geq 190 mg/dl: <ul style="list-style-type: none"> o zwiększenie dawkowania statyn (do MTD) o w przypadku braku oczekiwanej poprawy – włączenie leczenia skojarzonego: statyny w wysokich dawkach + inhibitory PCSK9/ezetymib/ sekwestranty kwasów żółciowych (w kolejności rozpatrywania w zależności od potencjału terapeutycznego); • Terapia powinna być prowadzona bezterminowo; • LDL afereza - pacjenci z rozpoznaną ASCVD lub wysokim ryzykiem CVD oraz LDL- C \geq 190 mg/dl, mimo stosowania terapii statynami w maks. tolerowanych dawkach \pm ezetymib lub inhibitory PCSK9.
<p>NLA 2015 [93]</p>	<p>ASCVD</p>	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka z LDL-C \geq 70 mg/dl rekomendowana jest terapia hipolipemizująca (rekomendacja A, wysoka jakość dowodów); • U pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, należy rozważyć terapię hipolipemizującą, jeśli LDL-C > 100 mg/dl pomimo modyfikacji stylu życia (rekomendacja A, wysoka jakość dowodów); • 1. linię leczenia hipolipemizującego, jeśli nie ma przeciwwskazań, są średnie i wysokie dawki statyn, w zależności od skuteczności leczenia (rekomendacja A, wysoka jakość dowodów); • Inne terapie (inhibitory wchłaniania cholesterolu, żywice jonowymienne, fibraty, kwas nikotynowy) można rozważyć przy nietolerancji statyn lub przeciwwskazaniach do ich stosowania (rekomendacja A, wysoka jakość dowodów); • Terapia skojarzona: statyna + drugi (lub trzeci) lek hipolipemizujący - należy rozważać u pacjentów, u których pomimo stosowania maks. tolerowanych dawek statyn nie osiągnięto docelowego poziomu LDL-C oraz u osób z nietolerancją statyn lub przeciwwskazaniami do ich stosowania (rekomendacja A, średnia jakość dowodów); • Bardzo agresywną terapię hipolipemizującą należy rozważać w przypadku progresywnej miażdżycy lub powtarzających się zdarzeń, pomimo wysokich dawek statyn (rekomendacja E, niska jakość dowodów); • Dla wybranych pacjentów z ciężką hipercholesterolemią alternatywnym celem jest obniżenie LDL-C o > 50%. LDL afereza do rozważenia (rekomendacja B, średnia jakość dowodów).

TABELA 16. REKOMENDACJE DOTYCZĄCE INTENSYWNOŚCI LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO Z ZASTOSOWANIEM STATYN W ZALEŻNOŚCI OD GRUPY RYZYKA SERCOWO-NACZYNIOWEGO [71]

Grupa ryzyka	LDL-C cel pierwszorzędowy	Nie-HDL-C cel drugorzędowy	Rodzaj terapii
Bardzo duże ryzyko	< 70 mg/dl u pacjentów leczonych statyną Jeżeli wyjściowe LDL-C 70–135 mg/dl, redukcja o co najmniej 50%	< 100 mg/dl	Intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C o 50–60%) <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatyna 40–80 mg/d. • rosuwastatyna 20–40 mg/d. • symwastatyna 40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • atorwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • rosuwastatyna 10 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. lub Bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C > 60%) <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatyna 40–80 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • rosuwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. DO ROZWAŻENIA Inhibitory PCSK9 - ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75–150 mg co 2 tygodnie podskórnie
Duże ryzyko	< 100 mg/dl u pacjentów leczonych statyną Jeżeli wyjściowe LDL-C 100–190 mg/dl, redukcja o co najmniej 50%	< 130 mg/dl	Intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C ≥ 50%) <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatyna 20–40 mg/d. • rosuwastatyna 10–20 mg/d. • symwastatyna 20–40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • atorwastatyna 10–20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • rosuwastatyna 5–10 mg + ezetymib 10 mg/d. W przypadku wyjściowego LDL-C > 190 mg/dl - bardzo intensywna terapia hipolipemizująca (spadek LDL-C > 60%) <ul style="list-style-type: none"> • atorwastatyna 40 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. • rosuwastatyna 20 mg/d. + ezetymib 10 mg/d. DO ROZWAŻENIA Inhibitory PCSK9 - ewolokumab 140 mg co 2 tygodnie podskórnie lub 420 mg raz w miesiącu; alirokumab 75–150 mg co 2 tygodnie podskórnie.

Podział statyn w zależności od nasilenia na podstawie różnych wytycznych przedstawiono w Tabeli 17.

TABELA 17. PODZIAŁ NASILENIA DAWEK STATYN

WYTYCZNE	NISKIE DAWKI	ŚREDNIE DAWKI	WYSOKIE DAWKI
AHA/ACC i in. 2018 [73]	symwastatyna 10 mg, prawastatyna 10-20 mg, lowastatyna 20 mg, fluwastatyna 20-40 mg	atorwastatyna 10-20 mg, rosuwastatyna 5-10 mg, symwastatyna 20-40 mg, prawastatyna 40-80 mg, lowastatyna 40-80 mg, fluwastatyna XL 80 mg, pitawastatyna 1-4 mg;	atorwastatyna 40-80 mg, rosuwastatyna 20-40 mg;

WYTYCZNE	NISKIE DAWKI	ŚREDNIE DAWKI	WYSOKIE DAWKI
NICE 2016* (2014) [80]	-	-	atorwastatyna 20-80 mg, rosuwastatyna 10-40 mg, symwastatyna 80 mg.
NLA 2015 [93]	-	atorwastatyna 10-20 mg, rosuwastatyna 5-10 mg, symwastatyna 20-40 mg, prawastatyna 40-80 mg, lowastatyna 40 mg, fluwastatyna XL 80 mg, pitawastatyna 2-4 mg;	atorwastatyna 40-80 mg, rosuwastatyna 20-40 mg;

3.2. MVCAD, MI

Wielonaczyniowa choroba wieńcowa (MVCAD) stanowi niewątpliwie czynnik kwalifikujący pacjenta do grupy zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego. W związku z tym, że nie odnaleziono odrębnych wytycznych *stricte* dla MVCAD, zastosowanie znajdują w tym przypadku ogólne wytyczne postępowania dla osób z kategorii bardzo wysokiego i ekstremalnego ryzyka CV, które opisano we wcześniejszym rozdziale. Poniżej uwzględniono natomiast zalecenia w zakresie leczenia hipolipemizującego po zawale serca (MI), jak również udarze i PAD.

Z rekomendacji opisanych we wcześniejszym rozdziale wyłoniono zalecenia odnoszące się do powyżej wymienionych stanów klinicznych tj. ostry zespół wieńcowy, udar i choroba tętnic obwodowych. Zalecenia prewencji wtórnej w ww. stanach w ogólnym brzmieniu nie odbiegają od rekomendacji dotyczących postępowania w grupach zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego (Tabela 15, str. 57). Ponadto, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono także odrębne dokumenty dotyczące stanów takich jak zawał mięśnia sercowego, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny oraz choroba naczyń obwodowych (Tabela 19).

Rekomendacje dotyczące postępowania hipolipemizującego po zawale serca oraz w ostrym zespole wieńcowym wskazują, że intensywną terapię statynami należy rozpocząć jak najszybciej po przyjęciu do szpitala, a następnie kontynuować terapię hipolipemizującą w celu osiągnięcia stężenia LDL-C < 70 mg/dl lub redukcji o > 50%. W przypadku, gdy docelowe stężenie LDL-C nie zostało osiągnięte pomimo stosowania MTD statyn, należy zastosować terapię skojarzoną z lekami dalszych linii leczenia (tj. ezetymib, inhibitory PCSK9). W przypadku nietolerancji statyn zaleca się ezetymib i inhibitory PCSK9 w monoterapii lub jako terapię skojarzoną. Zgodnie z rekomendacjami NICE 2016, przy nawracających epizodach CV, terapia inhibitorami PCSK9 rekomendowana jest przy utrzymującym się stężeniu LDL-C > 135 mg/dl spowodowanym pierwotną hipercholesterolemią nierodzinną lub dyslipidemią mieszaną. [81, 82]

W przypadku choroby tętnic obwodowych, u wszystkich pacjentów zalecana jest terapia obniżająca stężenie LDL-C do poziomu < 70 mg/dl lub przynajmniej o 50%. Jako główne leki wskazane zostały statyny, jednak z uwagi na fakt, że osoby z PAD należą do kategorii zwiększonego ryzyka, zastosowanie mają również inne terapie stosowane przy dużym i bardzo dużym ryzyku CV, przedstawione w Tabeli 15 (str. 57).

U osób z ostrym udarem niedokrwiennym rekomendowane jest intensywne leczenie hipolipemizujące – kontynuacja leczenia lub rozpoczęcie terapii po przyjęciu do szpitala. Wśród pacjentów z niedokrwiennym udarem (z przypuszczeniem pochodzenia miażdżycowego), stosujących zoptymalizowany schemat terapii statynami, zaleca się pomiar stężenia cholesterolu we krwi w celu identyfikacji pacjentów odpowiednich do leczenia inhibitorami PCSK9, zmniejszającego ryzyko późniejszej śmierci sercowo-naczyniowej, MI lub udaru [74]. Należy zaznaczyć, że udar jest stanem kwalifikującym pacjenta do grupy wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka, w związku z czym zastosowanie znajdują również pozostałe rekomendacje wskazane dla tych kategorii ryzyka (Tabela 15, str. 57).

TABELA 18. PODSUMOWANIE WTYCZNYCH W ZAKRESIE LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO JAKO PREWENCJI WTORNEJ ASCVD W WYBRANYCH STANACH KLINICZNYCH

Stan kliniczny	PTL/KLRwP/PTK 2016 [71]	ESC 2016 (6. GRUPA ROBOCZA) [84]	ESC/EAS 2016 [87]	CCS 2016 [88]
Ostry zespół wieńcowy	<ul style="list-style-type: none"> • W ostrej fazie choroby: rozuwastatyna 40 mg lub atorwastatyna 80 mg; • Dalsze postępowanie właściwe dla pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwinną serca - kategoria bardzo dużego ryzyka CV: ostatyny; ezetymib; olnibitory PCSK9. 	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny oraz inne leczenie hipolipemizujące (rekomendacja I B). 	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny – intensywne leczenie (lub maks. tolerowane dawki) wkrótce po przyjęciu do szpitala (rekomendacja I A); • Ezetymib – dodatkowo do statyny, jeśli nie osiągnięto celu pomimo MTD (rekomendacja IIa B); • Inhibitory PCSK9 – jako terapia skojarzona (gdy nie osiągnięto celu leczenia) lub przy nietolerancji statyn w monoterapii lub w połączeniu z ezetymibem (rekomendacja IIa B). 	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby z niedawnym ACS lub chorobą wieńcową – statyny w maks. tolerowanych dawkach w skojarzeniu z ezetymibem lub innym lekiem niebędącym statyną.
Choroba tętnic obwodowych	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny - maks. tolerowane dawki; • Cele terapeutyczne jak u innych pacjentów z grupy bardzo dużego ryzyka. 	<ul style="list-style-type: none"> • Statyny (rekomendacja I A). 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie hipolipemizujące, głównie statynami (rekomendacja I A). 	-
Udar	<ul style="list-style-type: none"> • Intensywne leczenie u pacjentów po udarze lub TIA o etiologii niedokrwiennej, niesercowo-zatorowej. 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Duże dawki statyn (rekomendacja I A). 	-

TABELA 19. WYTYCZNE DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO W WYBRANYCH STANACH KLINICZNYCH

Wytyczne	Leczenie hipolipemizujące
	Ostry zawał serca (z uniesieniem odcinka ST)
ESC 2017 [77]	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się jak najwcześniejsze rozpoczęcie intensywnego leczenia statyną (atrowastatyna w dawce 40–80 mg lub rosuwastatyna w dawce 20–40 mg), przy braku przeciwwskazań, oraz jego długoterminową kontynuację (rekomen-dacja I A). • Zaleca się docelowe stężenie LDL-C < 70 mg/dl lub zmniejszenie stężenia LDL-C o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C wynosi 70–135 mg/dl (rekomen-dacja I B). • U pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl mimo MTD statyny, u których ryzyko pozostaje duże, należy rozważyć dalsze leczenie w celu obniżenia stężenia LDL-C (rekomen-dacja IIa A). • Ezetymib – rozważyć u pacjentów nietolerujących żadnej dawki statyny (brak jednoznacznej rekomen-dacji); • Ewolokumab - stosowanie powinno być ograniczone do wybranych pacjentów z grupy dużego ryzyka (brak jednoznacznej rekomen-dacji).
	Ostry zespół wieńcowy (bez przetrwałego uniesienia odcinka ST) – NSTEMI-ACS
ESC 2015 [92]	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się rozpoczęcie intensywnej terapii statyną tak szybko, jak to tylko możliwe — o ile nie ma przeciwwskazań — i długotrwałe kontynuowanie leczenia (rekomen-dacja I A). • U wszystkich pacjentów z NSTEMI-ACS zaleca się obniżenie stężenia LDL-C o ok. 50%. • Należy intensyfikować terapię statynami u pacjentów leczonych na poziomie niskiej lub umiarkowanej intensywności od momentu przyjęcia (chyba że u chorych wystąpiła w przeszłości nietolerancja intensywnych dawek lub inne okoliczności mogące niekorzystnie wpływać na bezpieczeństwo tej terapii); • U pacjentów ze stężeniem LDL-C ≥ 70 mg/dl, mimo stosowania maks. tolerowanej dawki statyny, należy rozważyć dalsze zmniejszenie stężenia LDL-C za pomocą leku niebędącego statyną* (rekomen-dacja IIa B); <p>*W trakcie finalizowania wytycznych to zalecenie dotyczyło jedynie ezetymibu.</p>
	Choroba tętnic obwodowych
ESC/ESVS 2017 [76]	<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z PAD zaleca się statyny (rekomen-dacja I A); • U pacjentów z PAD zaleca się zmniejszenie stężenia LDL-C do < 70 mg/dl lub o ≥ 50%, jeżeli początkowe stężenie LDL-C wynosi 70–135 mg/dl (rekomen-dacja I C); • Ezetymib i ewolokumab – brak jednoznacznych rekomen-dacji.
	Choroba tętnic obwodowych kończyn dolnych
AHA/ACC 2016 [90]	<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z PAD zaleca się statyny (rekomen-dacja I A).
SVS 2015 [91]	<ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich pacjentów z objawowym PAD zaleca się statyny (rekomen-dacja I A); • Zalecane obniżenie stężenia LDL-C do <100 mg/dl lub <70 mg/dl u osób z grupy dużego lub bardzo dużego ryzyka.
	Ostry udar niedokrwienny

Wytyczne	Leczenie hipolipemizujące
AHA/ASA 2018 [74]	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby ≤ 75 r.ż. z ASCVD powinni zacząć stosować lub kontynuować terapię (jeśli nie ma przeciwwskazań) wysokimi dawkami statyn jako terapii pierwszej linii (rekomen-dacja I A); • U osób z ASCVD, jeśli są przeciwwskazania do stosowania wysokich dawek statyn lub występują predyspozycje do działań niepożądanych, zamiast wysokich dawek należy stosować średnie dawki, jeśli są tolerowane (rekomen-dacja I A); • Pacjenci z udarem niedokrwinnym i współwystępującym ASCVD powinni stosować się do zaleceń dotyczących modyfikacji stylu życia, diety i leków, zawartych w rekomendacjach ACC/AHA 2013 dotyczących kontroli cholesterolu (rekomen-dacja I A)**; • Zaleca się pomiar stężenia cholesterolu u pacjentów z niedokrwinnym udarem z przypuszczeniem pochodzenia miażdżycowego, stosujących zoptymalizowany schemat terapii statynami, w celu identyfikacji pacjentów odpowiednich do leczenia inhibitorami PCSK9, zmniejszającego ryzyko późniejszej śmierci sercowo-naczyniowej, MI lub udaru (rekomen-dacja IIb B-R); • U osób z ASCVD > 75 r.ż. należy ocenić potencjalne korzyści z redukcji ryzyka ASCVD, możliwych zdarzeń niepożądanych i interakcji leków, jak również preferencje pacjenta w celu rozpoczęcia terapii średnimi lub wysokimi dawkami statyn. Uzasadniona jest kontynuacja terapii statynami - jeśli są tolerowane (rekomen-dacja IIb C-E0); • Pacjenci, którzy przyjmują statyny w momencie wystąpienia udaru niedokrwinnego, powinni kontynuować leczenia statynami w ostrej fazie (rekomen-dacja IIa B-R); • Pacjenci z ostrym udarem niedokrwinnym, kwalifikujący się do leczenia statynami, zalecane jest rozpoczęcie terapii już w szpitalu (rekomen-dacja IIa C-LD).
NICE 2017* (2008) [79]	<ul style="list-style-type: none"> • Natychmiastowe rozpoczęcie terapii statynami nie jest rekomendowane u osób z ostrym udarem. Na drodze konsensusu uznano, że bezpieczne jest rozpoczęcie terapii statynami po 48 godzinach; • Osoby z ostrym udarem stosujący statyny powinni kontynuować terapię.

*aktualizacja wytycznych; ** rekomendacje zgodne z przedstawionymi w dokumencie;

NSTE-ACS - ostry zespół wieńcowy bez uniesienia odcinka ST (ang. *No ST Elevation acute coronary syndrome*)

4. Interwencja

4.1. EWOLOKUMAB (REPATHA®) [1]

Repatha 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 140 mg ewolokumabu w 1 ml roztworu.

Producent leku: Amgen Europe B.V.

Status rejestracyjny

- EMA: 17 lipca 2015 r. (dla wskazania: rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego - 8 maja 2018 r.)
- FDA: 27 sierpnia 2015 r. (dla wskazania: rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego - 1 grudnia 2017 r.)

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne środki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX13

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) (SureClick).

Przezroczysty lub opalizujący, bezbarwny lub żółtawy roztwór zasadniczo niezawierający cząstek stałych.

Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia i dyslipidemia mieszana

Produkt leczniczy Repatha® jest wskazany do stosowania u dorosłych z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną heterozygotyczną i nierodzinną) lub mieszaną dyslipidemią jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub statyną i innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowego stężenia cholesterolu LDL przy zastosowaniu statyny w najwyższej tolerowanej dawce, albo
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn, albo u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Postać homozygotyczna rodzinnej hipercholesterolemii

Produkt leczniczy Repatha® jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej.

Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego

Produkt leczniczy Repatha® jest przeznaczony do stosowania u osób dorosłych z rozpoznąą miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:

- w skojarzeniu z maksymalną tolerowaną dawką statyny lub bez innych terapii obniżających poziom lipidów lub;
- samodzielnie lub w połączeniu z innymi terapiami zmniejszającymi stężenie lipidów u pacjentów z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Repatha® należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Zalecenia dotyczące dawkowania w poszczególnych wskazaniach (grupach pacjentów) przedstawiono w Tabeli 20.

TABELA 20. ZALECENIA DOTYCZĄCE DAWKOWANIA W POSZCZEGÓLNYCH GRUPACH PACJENTÓW

Wskazanie	Zalecenia dotyczące dawkowania
Hipercholesterolemia pierwotna i dyslipidemia mieszana u dorosłych	Zalecana dawka produktu Repatha® to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.
Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej u dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat	Zalecana dawka początkowa produktu Repatha® to 420 mg raz w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia, częstość dawkowania może być stopniowo zwiększana do 420 mg raz na 2 tygodnie, jeśli nie została uzyskana odpowiedź istotna klinicznie. U pacjentów, u których wykonywana jest afereza, można rozpocząć leczenie dawką 420 mg podawaną raz na dwa tygodnie w taki sposób, aby schemat dawkowania dopasować do harmonogramu zabiegów aferezy.
Rozpoznana miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego u dorosłych	Zalecana dawka produktu leczniczego Repatha® dla rozpoznanej miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego u dorosłych to 140 mg raz na dwa tygodnie lub 420 mg raz w miesiącu; obydwie dawki są klinicznie równoważne.
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby	U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.

Wskazanie	Zalecenia dotyczące dawkowania
Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku ≥ 65 lat)	U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna modyfikacja dawkowania.
Dzieci i młodzież	Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu pierwotnej hipercholesterolemii i mieszanej dyslipidemii. Dane nie są dostępne. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Repatha u dzieci w wieku poniżej 12 lat w leczeniu homozygotycznej postaci rodzinnej hipercholesterolemii. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Produkt Repatha® przeznaczony jest do podawania we wstrzyknięciach podskórnych w powłoki jamy brzusznej, w udo lub górną część ramienia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać sekwencyjnie. Nie należy wykonywać wstrzyknięć w miejscach, w których skóra jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona lub stwardniała. Produktu Repatha nie wolno podawać dożylnie ani domięśniowo.

Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

Dawkę 140 mg należy podać za pomocą pojedynczego wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego.

Produkt Repatha® jest przeznaczony do samodzielnego wstrzykiwania przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu. Produkt leczniczy Repatha® może być również podawany przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania produktu. Do jednorazowego wykorzystania.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy sprawdzić roztwór przed podaniem. Roztworu nie należy wstrzykiwać, jeśli zawiera cząstki stałe, jest mętny lub zmienił barwę. Aby uniknąć uczucia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia, przed wstrzyknięciem produktu należy poczekać, aż produkt leczniczy ogrzeje się do temperatury pokojowej (do 25°C). Należy wstrzyknąć całą zawartość.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Repatha® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (określonymi jako eGFR <30 ml/min/1,73m²) jest ograniczone. Produkt Repatha® powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby obserwowano, że zmniejszenie całkowitej ekspozycji na ewolokumab może prowadzić do zmniejszenia efektu redukcji stężenia cholesterolu LDL. Dlatego może być uzasadniona uważna obserwacja tych pacjentów. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Childa-Pugha) nie byli badani. Należy zachować ostrożność stosując produkt Repatha u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Należy podkreślić, że w związku z ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącymi stosowania ewolokumabu zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego Repatha® dotyczącymi pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby, w kryteriach wyłączenia z programu lekowego uwzględniono właściwe zapisy dot. powyższych zaburzeń.

Sucha naturalna guma

Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce - osłonka na igłę w ampułko-strzykawce wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

Repatha® 140 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym - osłonka na igłę we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym wykonana jest z suchej naturalnej gumy (pochodnej lateksu) i może powodować wystąpienie reakcji alergicznych.

Przedawkowanie

W badaniach na zwierzętach nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, gdy ekspozycja osiągnęła wartość do 300-krotnie większą niż ekspozycja pacjentów otrzymujących produkt Repatha® w dawce 420 mg raz w miesiącu.

Nie ma swoistego leczenia po przedawkowaniu produktu Repatha. W przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i, w razie konieczności, wdrożyć postępowanie podtrzymujące.

Mechanizm działania

Ewolokumab wiąże się wybiórczo z PCSK9. W ten sposób uniemożliwia wiązanie krążącej PCSK9 z receptorem dla lipoprotein o niskiej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, zapobiegając rozkładowi LDLR przy udziale PCSK9. Zwiększenie gęstości występowania receptorów LDL wiąże się ze zmniejszeniem stężenia frakcji LDL cholesterolu w surowicy krwi.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą z:

- prolina;
- kwas octowy lodowaty;
- polisorbat 80;
- sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH).

Działanie niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w toku badań klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek były: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7,4%), infekcje górnych dróg oddechowych (4,6%), ból pleców (4,4%), bóle stawów (3,9%), grypa (3,2%) i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,2%).

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z grupą kontrolną wymieniono w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania określonej w sposób następujący: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). (Tabela 21)

TABELA 21. CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PRODUKTU REPATHA®

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
	Infekcje górnych dróg oddechowych	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Wysypka	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zmiany skórne i tkanki podskórnej	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Często
	Bóle stawów	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Do najczęściej występujących działań w miejscu wstrzyknięcia należały: zasinienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, krwotok w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia i opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia.

Status finansowania w Polsce: produkt leczniczy Repatha® nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce.



5. Rekomendacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych dla ocenianej interwencji – Repatha® (ewolokumab) wykonano w dniu 5 marca 2019 roku, przy uwzględnieniu nazwy handlowej oraz nazwy substancji czynnej. Przeszukano serwisy internetowe agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii medycznych ze środków publicznych, tj.: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [96] PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [97], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [98], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [99], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [100], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [101], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [102], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [103, 104], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [105], PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [106] oraz Beslutningsforum Nye Metoder. [107]

Odnaleziono 4 dokumenty zawierające rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji. Rekomendacje opublikowane na stronach kanadyjskiego CADTH, brytyjskiego NICE oraz HAS były pozytywne – wskazano na korzyści ze stosowania ewolokumabu wykazane w badaniu FOURIER, przy równoczesnym wskazaniu potrzeby obniżenia ceny w celu uzyskania efektywności kosztowej. Natomiast na stronie szkockiej SMC odnaleziono rekomendację, która ze względu na aktualny brak ostatecznej submisji wniosku przed Podmiot Odpowiedzialny nie może być interpretowana. W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania technologii ze środków publicznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji w rozpatrywanym wskazaniu.

TABELA 22. WYNIKI WYSZUKIWANIA REKOMENDACJI DOTYCZĄCYCH FINANSOWANIA OCENIANEJ INTERWENCJI – REPATHA® (EWOLOKUMAB)

Organizacja	Rok	Państwo	Rekomendacja	Ref.
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	-	Polska	Nie zidentyfikowano w populacji pacjentów określonej wskazaniem refundacyjnym.	[96]
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)	-	Australia	Nie zidentyfikowano w populacji pacjentów określonej wskazaniem refundacyjnym.	[97]

Organizacja	Rok	Państwo	Rekomendacja	Ref.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	2017	Kanada	<p>CADTH rekomenduje stosowanie leku Repatha® jako dodatek do diety oraz maksymalnej dawki tolerowanej statyn u dorosłych pacjentów z miażdżycową chorobą układu sercowo-naczyniowego (ASCVD), którzy wymagają dalszego obniżenia LDL-C, przy spełnieniu kryteriów odpowiadających kryteriom włączenia do badania FOURIER:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznana CVD z wysokim ryzykiem zdarzeń w przyszłości; LDL-C\geq1,8 mmol/l (ok. 70 mg/dl) lub nie-HDL-C\geq2,6 mmol/l (100 mg/dl); przyjmowanie maksymalnych tolerowanych dawek statyn. <p>Warunkiem jest redukcja ceny o min. 90%, przy czym analiza użyteczności kosztowej wykazała, że ICUR dla EWO+SOC vs SOC wynosi 1 007 961 \$/QALY, a dla EWO+SOC vs EZE+SOC – 1 478 417 \$/QALY. Redukcja ceny o co najmniej 90% umożliwiłaby spadek ICUR do 50 000 \$/QALY. Mając na uwadze powyższe poziomy ICUR, wskazany poziom wymaganej redukcji ceny dot. odmiennego poziomu ceny niż wnioskowany i dlatego też nie może być odnoszony do ocenianego w niniejszym wniosku problemu decyzyjnego.^c</p>	[98]
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2016	Wielka Brytania	<p>NICE rekomenduje stosowanie leku Repatha® jako opcji terapeutycznej (jedynie w dawce 140 mg co 2 tygodnie [zgodnej z wnioskowaną w ramach rozpatrywanego PL]) w przypadkach (przedstawiono rekomendacje dot. jedynie prewencji wtórnej, co jest zgodne z definicją wnioskowanej populacji docelowej):</p> <ul style="list-style-type: none"> współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz wysokiego ryzyka CVD^a, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 4,0 mmol/l (ok. 155 mg/dl); współistniejącej pierwotnej, nierodzinnej hipercholesterolemii lub dyslipidemii mieszanej oraz bardzo wysokiego ryzyka CVD^b, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl); współistniejącej pierwotnej, heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej oraz wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka CVD, gdzie stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej 3,5 mmol/l (135 mg/dl); współistniejącej pierwotnej, heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej bez ryzyka CVD, jeżeli stężenie LDL-C utrzymuje się trwale powyżej stężenia 3,0 mmol/l (ok. 115 mg/dl). 	[99]
Scottish Medicines Consortium (SMC)	2018	Szkocja	<p>Aktualnie brak ostatecznej submisji wniosku.</p> <p>W przypadku braku submisji wniosku ze strony Podmiotu Odpowiedzialnego, produkt leczniczy Repatha® nie jest rekomendowany do stosowania w NHS Scotland.</p> <p>Wskazanie podlegające ocenie: u dorosłych pacjentów z rozpoznaną chorobą miażdżycową układu sercowo-naczyniowego (zawał serca, udar lub choroba tętnic obwodowych) w celu zmniejszenia ryzyka CVD poprzez obniżenie poziomu LDL-C, jako uzupełnienie skorygowania innych czynników ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> w kombinacji z maksymalną dawką tolerowaną statyn z/bez innej terapii hipolipemizującej; w monoterapii lub w kombinacji z innymi terapiami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn lub dla których statyny są przeciwwskazane. <p>Podmiot Odpowiedzialny nie dokonał submisji dla produktu leczniczego Repatha® w powyższym wskazaniu do SMC.</p>	[100]

Organizacja	Rok	Państwo	Rekomendacja	Ref.
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	-	Walia	<p>W związku z powyższym nie można zalecić jego stosowania w NHS Scotland u osób dorosłych z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową poza ograniczeniami określonymi w zaleceniu SMC (1148/16), dotyczącym stosowania ewolokumabu u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (rodzinną i nierodzinną) bądź mieszaną dyslipidemią. Ograniczenia obejmują stosowanie leku Repatha jedynie przez specjalistów, w dawce 140 mg co 2 tygodnie, u pacjentów z wysokim ryzykiem CVD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z HeFH i LDL-C\geq5,0 mmol/l w celu prewencji pierwotnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; • z HeFH i LDL-C\geq3,5 mmol/l w celu prewencji wtórnej zdarzeń sercowo-naczyniowych; • z wysokim ryzykiem CVD z racji wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz LDL\geq4.0 mmol/l; • z PAD i LDL-C\geq3,5 mmol/l. <p>Należy zaznaczyć, że zalecenie SMC (1148/16) zachowuje ważność, a więc lek Repatha jest rekomendowany do stosowania we wskazanych populacjach.</p> <p>Wyłączenie z analizy ze względu na wydanie oceny przez NICE.</p>	[101]
Haute Autorité de Santé (HAS)	2018	Francja	<p>Zgodnie z najnowszą rekomendacją HAS zaleca stosowanie ewolokumabu w połączeniu z inną terapią hipolipemizującą w przypadku dorosłych pacjentów oraz osób powyżej 12 r.ż. z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną.</p> <p>Rekomendacja zastąpiła poprzednią negatywną rekomendację HAS, wynikającą z ówczesnego braku wyników badania FOURIER.</p>	[102]
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	2018	Niemcy	<p>IQWiG nie rekomenduje stosowania ewolokumabu w przypadku pacjentów z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną oraz homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, nie wykazano dodatkowej korzyści ze stosowania ewolokumabu.</p> <p>Ponowna ocena stosowania ewolokumabu w przypadku pacjentów z hipercholesterolemią lub dyslipidemią mieszaną również nie wykazała korzyści ze stosowania ewolokumabu.</p>	[103, 104]
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	-	Szwecja	Nie zidentyfikowano.	[105]
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	-	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano w populacji pacjentów określonej wskazaniem refundacyjnym.	[106]
Beslutningsforum NYE METODER	-	Norwegia	Nie zidentyfikowano.	[107]

* Wysokie ryzyko CVD definiuje się jako historię któregośkolwiek z poniższych: ostry zespół wieńcowy (taki jak zawał mięśnia sercowego lub niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji); zabiegi rewaskularyzacji tętnic wieńcowych lub innych tętnic; choroba wieńcowa; udar niedokrwienny; choroba tętnic obwodowych.

^b Bardzo wysokie ryzyko CVD definiuje się jako nawracające zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zdarzenia sercowo-naczyniowe w więcej niż jednym naczyniu naczyniowym (czyli chorobie wielonaczyniowej).

⁶ Należy zaznaczyć, że cena EWO w Kanadzie znacznie odbiega od ceny wnioskowanej w Polsce.
Źródło: opracowanie własne

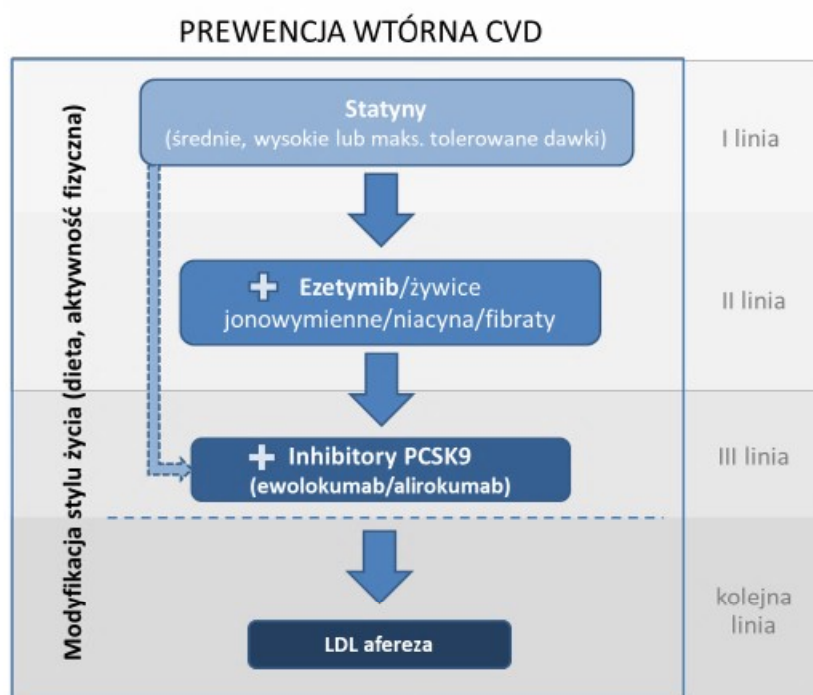
6. Uzasadnienie wyboru komparatorów

Przy wyborze komparatorów dla ewolokumabu w leczeniu pacjentów

uwzględniono przede wszystkim:

- istniejącą praktykę kliniczną,
- dostępność leczenia w Polsce,
- wytyczne i standardy postępowania (zarówno polskie, jak i zagraniczne),
- charakterystyki poszczególnych produktów leczniczych.

W oparciu o informacje zestawione w rozdziale dotyczącym farmakoterapii oraz odnalezione wytyczne i standardy postępowania usystematyzowano możliwe opcje leczenia hipolipemizującego jako prewencji wtórnej CVD. (Rysunek 7)



RYSUNEK 7. PODSUMOWANIE WYTYCZNYCH W ZAKRESIE LINII LECZENIA HIPOLIPEMIZUJĄCEGO

Zgodnie z większością rekomendacji, w tym najnowszych polskich PTK SFSN 2018, inhibitory PCSK9 (evolokumab i alirokumab) należy rozważyć przede wszystkim jako terapię dodaną do leków pierwszego i drugiego rzutu, czyli po nieskuteczności leczenia MTD statyn w skojarzeniu z ezetymibem, jako III linia leczenia hipolipemizującego (PTK SFSN 2018 [70], PTL/KLRwP/PTK 2016 [71], AHA/ACC 2018 [73], NLA 2017 [78], ESC/EAS 2016 [87]). Niektóre wytyczne (PTK 2016, AACE 2017, NLA 2017, ESC 2016, CCS

2016) dopuszczają również możliwość zastosowania inhibitorów PCSK9 w ramach 2. linii leczenia hipolipemizującego (terapia dodana wyłącznie do statyn). [72, 75, 78, 84, 88] Mając jednak na uwadze zakres wniosku refundacyjnego ([REDACTED]), wybór komparatorów dla EWO został przeprowadzony wyłącznie dla terapii złożonej EWO + statyny + EZE. Należy podkreślić, że miejsce ewolokumabu w terapii wyodrębnionych grup pacjentów [REDACTED] zostało wskazane przez ekspertów klinicznych w Polsce oraz znajduje potwierdzenie w najbardziej aktualnych wytycznych postępowania terapeutycznego PTK SFSN 2018 [70].

6.1. W PRODUKTY LECZNICZE REFUNDOWANE W POLSCE

Tabela 35 (Aneks) zestawiono produkty lecznicze refundowane w Polsce w leczeniu dyslipidemii i prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia. [108]

Z grona potencjalnych komparatorów dla terapii złożonej EWO + MTD statyn + ezetymib, wykluczono leki zawierające żywice jonowymienne (określone również jako sekwestranty kwasów żółciowych) oraz niacynę (kwas nikotynowy). Ww. opcje terapeutyczne nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Nie rozpatrywano również LDL aferezy jako opcji dla terapii złożonej ewolokumabu w skojarzeniu z MTD statyn i ezetymibem. Zabieg rekomendowany jest po nieskuteczności leczenia farmakologicznego w maksymalnych dawkach, stanowiąc tym samym leczenie ostatecznego wyboru, po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem inhibitorów PCSK9.

Charakterystyki potencjalnych komparatorów zestawiono w Aneksie dokumentu.

Zgodnie z wytycznymi, leczeniem farmakologicznym pierwszego wyboru są statyny, które u osób [REDACTED] najczęściej zalecane są w wysokich lub maksymalnie tolerowanych dawkach. Z uwagi na powyższe, zastosowanie statyn w monoterapii jako leczenia pierwszego rzutu, nie stanowi opcji dla ewolokumabu stosowanego w terapii skojarzonej ze statynami i ezetymibem w ramach 3. linii leczenia hipolipemizującego.

Leczeniem drugiego rzutu, gdy terapia maksymalnie tolerowanymi dawkami statyn nie przynosi oczekiwanego efektu, jest przede wszystkim ezetymib, stosowany jako terapia dodana do statyn.

Ezetymib finansowany jest ze środków publicznych w leczeniu hipercholesterolemii ze stężeniem LDL-C > 130 mg/dl utrzymującym się pomimo terapii statynami w przypadku:

- stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej),
- stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej,
- hipercholesterolemii rodzinnej.

Mając na uwadze wytyczne postępowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, należy uznać że kontynuacja terapii maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn w skojarzeniu z ezetymibem stanowi komparator dla EWO stosowanego w terapii skojarzonej ze statynami i ezetymibem w ramach III linii leczenia hipolipemizującego. Dodatkowo należy zaznaczyć, że miejsce ewolokumabu (w ramach 3. linii leczenia jako terapia *add-on* do MTD statyn i ezetymibu) jest zgodna z miejscem refundowanego drugiego z inhibitorów PCSK9. W ramach wniosku dla alirokumab w populacji pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, przyjęcie kontynuacji terapii skojarzonej MTD statyn + ezetymib jako komparatora zostało pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT.

W warunkach polskiej praktyki, większość pacjentów z

W związku z powyższym, jedyną opcją dalszej terapii w tej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowego postępowania terapeutycznego, która najczęściej wiąże się z dalszym przyjmowaniem statyn i ezetymibu, pomimo ich suboptymalnej skuteczności.

Według wytycznych opcją dla ezetymibu stosowanego w 2. linii leczenia są fibraty. Należy jednak zaznaczyć, że fibraty wykorzystywane są głównie w leczeniu zaburzeń lipidowych o charakterze hipertriglicydemii. Ponadto, wytyczne NICE 2016, ESC 2016 oraz CCS 2016 jednoznacznie wskazują, że nie należy stosować fibratów w prewencji CVD, również jako terapia dodana do statyn. [80, 84, 88] Mając powyższe na względzie, wykluczono fibraty z grona komparatorów dla wnioskowanej interwencji.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przy wyborze komparatorów należy uwzględnić technologie z danej grupy terapeutycznej. W związku z tym, do grona potencjalnych komparatorów zaliczono inny inhibitor PCSK9 tj. alirokumab, który finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego dla pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Kryteria włączenia do programu lekowego umożliwiają leczenie alirokumabem pacjentów ≥ 18 r.ż., kwalifikujących się do LDL aferezy, czyli ze stężeniem LDL-C > 160 mg/dl, pomimo 6-miesięcznego intensywnego leczenia statynami w połączeniu z ezetymibem (leczenie skojarzone minimum przez 1 miesiąc).

7. Kierunki analityczne i zakres analiz

7.1. ANALIZA KLINICZNA

Celem analizy klinicznej (AKL) powinna być ocena efektywności klinicznej stosowania produktu leczniczego Repatha® (ewolokumab, EWO) stosowanego w skojarzeniu z maksymalnymi tolerowanymi dawkami statyn i ezetymibem u pacjentów

w porównaniu z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

Analiza kliniczna powinna zostać przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny (PS) zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* oraz wytycznymi AOTMiT w Polsce. [109, 110]

Do analizy klinicznej zakwalifikowane zostaną badania spełniające kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego, określone zgodnie ze schematem PICOS zaprezentowanym w Tabeli 24.

TABELA 24. SCHEMAT PICOS

Obszar		Definicja
P	Populacja	<ul style="list-style-type: none">
I	Interwencja	Produkt leczniczy Repatha® (ewolokumab) Schemat leczenia: ewolokumab stosowany w dawce 140 mg co dwa tygodnie, jako leczenie dodane do skojarzonej terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu
C	Komparatory	Placebo jako interwencja dodana do terapii hipolipemizującej z wykorzystaniem MTD statyn i ezetymibu
O	Wyniki	<p><u>Skuteczność kliniczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;

		<ul style="list-style-type: none"> • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; • wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • wystąpienie zawału mięśnia sercowego; • wystąpienie udaru; • wystąpienie rewaskularyzacji wieńcowej; • wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej; • wystąpienie udaru niedokrwienego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej; • zmiana liczbowa i procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) stężenia LDL-C; <p><u>Profil bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>, AEs); • ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>, SAEs);
S	Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Przeglądy systematyczne; • Badania eksperymentalne: <ul style="list-style-type: none"> • z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); • z grupą kontrolną/bez grupy kontrolnej; • Badania obserwacyjne; • Bazy danych; • Rejestry.

W analizie efektywności klinicznej uwzględnione zostaną punkty końcowe, ważne ze względu na charakterystykę jednostki chorobowej i jej przebieg lub szczególnie istotne z perspektywy pacjenta:

1. Przyjęto klinicznie istotne (twarde) punkty końcowe (złożone lub pojedyncze):

- wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej (I-rzędowy punkt końcowy badania FOURIER);
- wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej (II-rzędowy punkt końcowy badania FOURIER);
- wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- wystąpienie zgonu z jakiegokolwiek przyczyny;
- wystąpienie zawału mięśnia sercowego;
- wystąpienie udaru;
- wystąpienie rewaskularyzacji wieńcowej;
- wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;
- wystąpienie udaru niedokrwienego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

2. Klinicznie istotne punkty końcowe są szczególnie istotne ze względu na bezpośredni pomiar efektów zdrowotnych wynikających z stosowania terapii ewolokumabem.

3. Zmiana stężenia LDL-C względem wartości początkowych (*baseline*) stanowi surogatowy punkt końcowy, jednak znaczenie tego wskaźnika zostało potwierdzone w badaniach. Udowodniono, że redukcja stężenia LDL-C zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki badań epidemiologicznych, a także prób klinicznych z angiograficznymi lub klinicznymi punktami końcowymi potwierdzają, że zmniejszanie stężenia LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Obniżenie stężenia LDL-C o 1,0 mmol/l (ok. 40 mg/dl) wiąże się ze zmniejszeniem umieralności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych i częstości występowania zawałów serca nieprowadzących do zgonu o 20–25%. [111, 112]

W związku z powyższym redukcja poziomu LDL-C jest głównym celem leczenia dyslipidemii i zastępczym (surogatowym) punktem końcowym często ocenianym w badaniach klinicznych, w oparciu o który można dokonać wiarygodnej oceny wartości klinicznej leku.

Natomiast w ocenie profilu bezpieczeństwa przyjęto punkty końcowe dotyczące występowania zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse events*, SAEs).

Należy również wspomnieć o punktach końcowych odnoszących się do jakości życia (ang. *quality of life*, QoL), które również stanowią wskaźniki o szczególnym znaczeniu z perspektywy pacjenta. Jakość życia jest uznawana za klinicznie istotny punkt końcowy. Jednak w przypadku inhibitorów PCSK9 nie raportowano wyników w zakresie jakości życia, ze względu na specyfikę jednostki chorobowej, która sama w sobie nie wpływa na subiektywną ocenę jakości życia przez pacjentów, a obniżenie jakości życia wiązałoby się z wystąpieniem poszczególnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, które może być istotnie oddalone w czasie, przez co punkty końcowe z tej grupy nie zostały uwzględnione w schemacie PICOS.

W ramach wstępnego przeszukania baz informacji medycznej dla rozpatrywanej technologii medycznej zidentyfikowano badanie FOURIER. Badanie stanowi randomizowaną, podwójnie zaślepioną próbę kliniczną, w ramach której porównywano efektywność kliniczną ewolokumabu z placebo (w obu ramionach badania pacjenci otrzymywali podstawową terapię obniżającą poziom lipidów w postaci statyn ± ezetymib) w populacji pacjentów > 40 r.ż. z chorobą sercowo-naczyniową w postaci zawału mięśnia sercowego (MI), udaru niedokrwiennego (IS) lub objawowej choroby tętnic obwodowych (PAD) z poziomem LDL-C \geq 70 mg/dl lub nie-HDL-C \geq 100 mg/dl, po co najmniej 2 tygodniowej terapii obniżającej poziom lipidów. [113] W aneksie przedstawiono *critical appraisal* badania FOURIER.

W ramach AKL, możliwe będzie przeprowadzenie bezpośredniego porównania efektywności klinicznej ewolokumabu względem komparatora na podstawie dowodów wysokiej jakości (RCT).

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [114] niezbędne jest poszerzenie zakresu analizy o dane dotyczące bezpieczeństwa opublikowane na stronach URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, ang. *European Medicines Agency*) i FDA (Agencja ds. Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*).

7.2. ANALIZA EKONOMICZNA

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie efektywności kosztowej produktu leczniczego Repatha® względem kontynuacji terapii MDT statyn i ezetymibem, stosowanych w analizowanych populacjach pacjentów.

W ramach AE konieczne jest przeprowadzenie systematycznego przeglądu literatury w celu zidentyfikowania wcześniejszych analiz ekonomicznych poświęconych ocenianej technologii medycznej oraz komparatorowi.

Metodyka analizy ekonomicznej powinna być uzależniona od wniosków płynących z przeglądu systematycznego. Wykazanie istotnych klinicznie różnic w efektywności klinicznej produktu leczniczego Repatha® względem komparatora, wiąże się z koniecznością przeprowadzenia analizy kosztów-żyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA) i/lub ewentualnie analizy kosztów-efektywności (ang. *Cost-Effectiveness Analysis*, CEA).

Wynikiem AE powinno być wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (m.in. QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii ewolokumabem w Polsce. Koszty i korzyści zdrowotne należy poddać dyskontowaniu zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2. kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej. Zdaniem autorów APD analiza ekonomiczna powinna zostać przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), ponieważ w przypadku finansowania produktu leczniczego Repatha® w ramach programu lekowego koszty bezpośrednie ponosić będzie wyłącznie płatnik publiczny (wyniki analizy z perspektywy wspólnej będą tożsame z wynikami analizy z perspektywy płatnika publicznego).

Z uwagi na specyfikę problemu zdrowotnego należy przyjąć dożywotni horyzont analizy, co jest zgodne z treścią Wytycznych oceny technologii medycznych AOTMiT, dot. tego parametru analizy ekonomicznej.

7.3. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie zmian w wydatkach płatnika w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Repatha®

w porównaniu z kontynuacją terapii statynami i ezetymibem.

Istotą BIA jest zmniejszenie, w możliwie istotnym i uzasadnionym stopniu, niepewności oszacowań przyszłych wydatków.

W ramach BIA należy wskazać część koszyka świadczeń gwarantowanych, o wpis do której aplikuje producent.

[REDACTED]

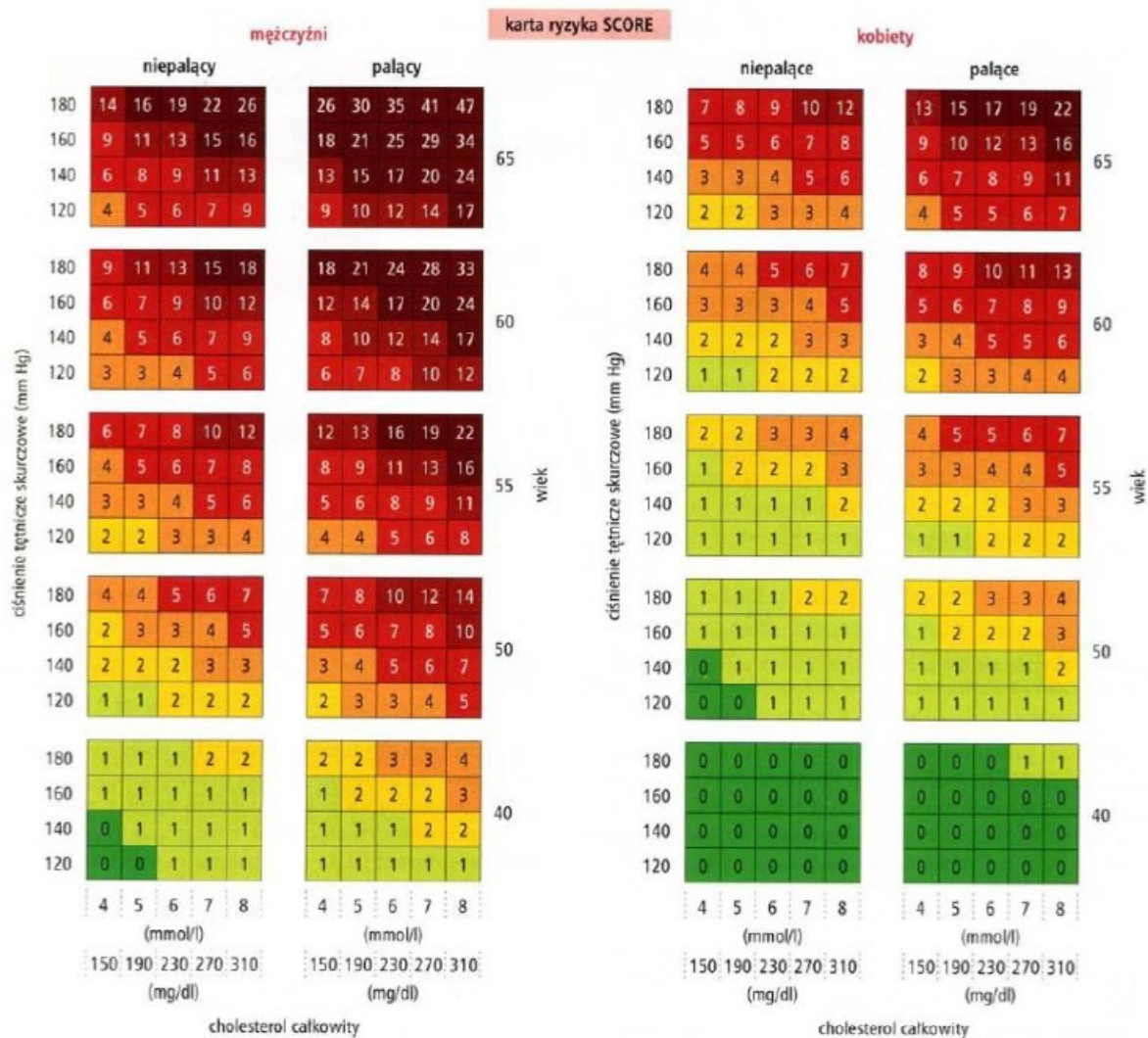
[REDACTED]

[REDACTED]

Kluczowe jest oszacowanie wielkości populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia ewolokumabem w rozpatrywanym wskazaniu. Wielkość populacji powinna odpowiadać jasno sprecyzowanym kryteriom włączenia i wykluczenia z PL.

8. Aneks

8.1. SKALE



RYSUNEK 8. KARTA OCENY RYZYKA SCORE

TABELA 25. SKALA MORROWA I ANTMANA - CZYNNIKI DECYDUJĄCE O KRÓTKOTERMINOWYM (ŚMIERTELNOŚĆ 30-DNIOWA) I DŁUGOTERMINOWYM (ŚMIERTELNOŚĆ ROCZNA) ROKOWANIU CHORYCH ZE STEMI

Czynnik	Punkty
Wiek 64-74 lata	2
Wiek ≥ 75 lat	3

Czynnik		Punkty
Czynność serca przy przyjęciu > 100 uderzeń/minutę		2
Klasa niewydolności lewokomorowej wg Killipa-Kimballa > II		2
Uniesienie ST nad ścianą przednią lub LBBB		1
Współistnienie: cukrzycy, nadciśnienia tętniczego lub wywiadu wcześniejszej dławicy		1
Waga < 67 kg		1
Czas od początku bólu do rozpoczęcia leczenia > 4 godziny		1
Przeżycie (w %) w zależności od łącznej liczby punktów		
Liczba punktów	Przeżycie 30-dniowe	Przeżycie roczne w grupie chorych, którzy przeżyli pierwsze 30 dni
0	99,2	99
1	98,4	99
2	97,8	98,2
3	95,6	97
4	92,7	95,8
5	87,6	93,3
6	83,9	92,3
7	76,6	87,9
8	73,2	83,7
>8	64,7	82,8

TABELA 26. SKALA GRACE 1.0 [4]

Czynniki ryzyka	Punkty
Wiek	kalkulator wyliczający łączną liczbę punktów dostępny na stronie www.outcomes.org/grace (czynniki oceniane wyjściowo i przy wypisie są odrębnie punktowane)
spoczynkowa częstotliwość rytmu serca	
skurczowe ciśnienie tętnicze	
stężenie kreatyniny w surowicy	
klasa niewydolności serca wg Killipa a	
zatrzymanie krążenia przy przyjęciu b	
zmiany odcinka ST	
wyjściowe stężenie markerów martwicy mięśnia sercowego	
PCI w trakcie hospitalizacji c	
CABG w trakcie hospitalizacji c	
przeżyty zawał serca c	

Ryzyko zgonu w szpitalu w zależności od łącznej liczby punktów przy przyjęciu		
Liczba punktów	Ryzyko (%)	Klasa ryzyka
≤108	<1%	małe
109-140	1-3%	pośrednie
≥140	>3%	duże
Ryzyko zgonu w ciągu 6 miesięcy zależności od łącznej liczby punktów przy wypisie		
Liczba punktów	Ryzyko (%)	Klasa ryzyka
≤88	<3%	małe
89-118	3-8%	pośrednie
≥118	>8%	duże

^a przy wypisie oceniana zastoinowa niewydolność serca

^b nieuwzględniane przy wypisie

^c dodatkowe czynniki oceniane tylko przy wypisie

CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe

PCI – przeszczepna interwencja wieńcowa

Uwaga: dostępna jest także skala GRACE 2.0 w wersji online na stronie www.gracescore.org i w aplikacji mobilnej umożliwiająca: 1) kalkulację ryzyka, gdy nie jest znana klasa Killipa i/lub kreatyninemia; 2) ocenę ryzyka zgonu w okresie 1 roku i 3 lat oraz zgonu i zawału serca niezakończonego zgonem w ciągu 1 roku; 3) ocenę histogramów indywidualnego ryzyka chorego.

TABELA 27. SKALA ANTMANA (TIMI RISK SCORE) [4]

Czynnik	Punkty
wiek ≥65 lat	1
≥3 czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca	1
istotne (≥50%) zwężenie tętnicy wieńcowej w koronarografii	1
zmiany odcinka ST o ≥0,05 mV	1
nasilone objawy niewydolności wieńcowej (≥2 razy w ciągu ostatnich 24 godzin)	1
przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego w ciągu ostatnich 7 dni	1
podwyższone wskaźniki biochemiczne uszkodzenia mięśnia sercowego	1

Ryzyko zgonu lub zawału serca w ciągu 14 dni		
Liczba punktów	Ryzyko (%)	Klasa ryzyka
0-1	2,9%	małe
2	2,9%	małe
3	4,7%	pośrednie
4	6,7%	pośrednie
5	11,5%	duże
6-7	19,4%	duże

8.2. SZCZEGÓŁOWE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

TABELA 28. METODY LECZENIA REPERFUZYJNEGO [4, 21]

Metoda leczenia	Opis postępowania	Dodatkowa terapia
Przezkórna interwencja wieńcowa (PCI)	<ul style="list-style-type: none"> • metoda preferowana, stosowana w ciągu 12h od początku objawów, angioplastyka tętnicy wieńcowej z użyciem balonu, stentu lub innego zaaprobowanego urządzenia; • czas od pierwszego kontaktu medycznego do wypełnienia baloniku powinien wynieść <90 minut; • pierwotna PCI, w porównaniu z leczeniem fibrynolitycznym, wiąże się z mniejszym ryzykiem krwawienia, skuteczniejszym przywróceniem drożności naczyń i lepszym rokowaniem; • ratunkowa PCI po zastosowaniu leczenia fibrynolitycznego jest wdrażana jak najszybciej po nieskutecznej fibrylizacji, tj. zmniejszeniu uniesienia odcinka ST o <50% w EKG lub utrzymujący się ból po 60 min od rozpoczęcia leczenia fibrynolitycznego; • w przypadku powodzenia leczenia fibrynolitycznego, PCI należy wykonać u wszystkich chorych (przy braku przeciwwskazań) w ciągu 3-24h; • przy braku skuteczności PCI należy rozważyć CABG; 	<p>U chorych poddanych PCI wskazana jest także terapia przeciwzakrzepowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwplatekcyjne; • leki antytrombinowe.
Pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG)	<ul style="list-style-type: none"> • zabieg chirurgiczny polegający na wszczepieniu pomostów naczyniowych, tzw. bypassów, które omijają miejsca zwężenia tętnic, poprawiając tym samym przepływ krwi; • CABG jest stosowane, kiedy nie można wykonać PCI, zabieg PCI był nieudany lub ryzyko PCI jest zbyt duże, np. w przypadku choroby wielonaczyniowej; • CABG wykonywane jest również przy wystąpieniu mechanicznych powikłań zawału, np. pęknięcia wolnej ściany serca; 	
Leczenie fibrynolityczne	<ul style="list-style-type: none"> • zalecane gdy nie można wykonać pierwotnej PCI w zalecany czas; • leczenie fibrynolityczne należy rozpocząć w ciągu 30 minut od przybycia zespołu medycznego lub zgłoszenia się chorego do szpitala; <p>Do leków fibrynolitycznych stosowanych w STEMI zaliczamy: leki swoiste dla fibryny (stosowane w pierwszej kolejności: alteplaza, reteplaza, tenekteplaza) oraz nieswoiste dla fibryny (streptokinaza).</p>	<p>U chorych leczonych fibrynolitycznie należy dodatkowo wdrożyć terapię przeciwzakrzepową:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lek przeciwplatekcyjny; • Lek antytrombinowy.

TABELA 29. OPIS POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W POSZCZEGÓLNYCH ZDARZENIACH SERCOWO-NACZYNIOWYCH – CAD, MI, UDAR MÓZGU I PAD

Typ CVD	Opis postępowania terapeutycznego
CAD	<p>W przypadku terapii stabilnych zespołów wieńcowych, obok interwencji chirurgicznych czy farmakoterapii, kluczową rolę pełni odpowiednia profilaktyka i zmiana dotychczasowego stylu życia. Farmakoterapia ma na celu przede wszystkim łagodzenie objawów dławicowych oraz zapobieganie incyidentom sercowo-naczyniowym. Najważniejszą grupą leków są leki przeciwniedokrwienne [115]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • azotany - rozszerzają tętniczki wieńcowe i żyły, łagodząc dławicę wysiłkową; stosuje się diazotan izosorbidu oraz nitroglicerynę; • β-adrenolityki – najczęściej wykorzystuje się metoprolol, nebivolol, atenolol oraz bisoprolol; • antagonisty wapnia – weraпамil, diltiazem, nifedypina, amlodypina; • inne leki – lwabradyna, nikorandil, trimetazydyna, ranolozyna, allopurinol, molisdomina. <p>W ramach prewencji incydentów stosuje się głównie leki przeciwplatekcyjne – kwas acetylosalicylowy, inhibitory glikoproteiny P2Y12, np. kłopidogrel oraz leczenie skojarzone za pomocą kwasu acetylosalicylowego i pochodnej tienopirydyny.</p> <p>Postęp w zakresie technik inwazyjnych, sprzętu oraz leczenia uzupełniającego sprawił, że zabiegi rewaskularyzacyjne stały się, obok farmakoterapii, istotnym elementem w leczeniu pacjentów z CAD - powszechnie stosowania jest przeszkońska interwencja wieńcowa oraz pomostowanie tętnic wieńcowych. [115]</p>
MI	<p>Strategia leczenia powinna być dopasowana do typu zawału, tj. STEMI/NSTEMI. U każdego chorego z podejrzeniem zawału zalecane jest natychmiastowe wykonanie 12-odprowadzeniowego EKG w celu wczesnego rozpoznania oraz wykrycia zaburzeń rytmu serca zagrażających życiu. [21]</p> <p>Postępowanie przedszpitalne u pacjentów z podejrzeniem STEMI obejmuje przyjęcie jednej dawki nitrogliceryny podjęzykowo oraz leczenie fibrinolityczne, mające na celu rozpuszczenie zakrzepów wewnątrznaczyniowych, może być wdrożone w leczeniu przedszpitalnym jedynie wtedy, gdy lekarz pogotowia zdiagnozuje STEMI na podstawie 12-odprowadzeniowego EKG lub gdy nie ma możliwości wykonania przeszkońskiej interwencji wieńcowej w czasie krótszym niż 120 minut.</p> <p>U pacjentów z STEMI oraz podejrzeniem niedokrwienia mięśnia sercowego konieczne jest leczenie reperfuzyjne, przywracające krążenie w niedrożnym naczyniu. Przy wyborze metody leczenia reperfuzyjnego należy kierować się kilkoma kryteriami: czasem od wystąpienia dolegliwości, prawdopodobieństwem STEMI, ryzykiem krwawień związanym z leczeniem fibrinolitycznym oraz czasem potrzebnym na przewiezienie chorego do pracowni wykonującej PCI. Stosuje się następujące metody leczenia reperfuzyjnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszkońska interwencja wieńcowa (PCI); • pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG); leczenie fibrinolityczne. [4, 21] (szczegóły w Aneksie - Tabela 28) <p>Leczenie szpitalne może uwzględniać inne rodzaje terapii tj. tlen, azotany (nitrogliceryna), morfina, leki przeciwplatekcyjne, β-blokery, blokery kanału wapniowego, leki hamujące układ renina, leki przeciwkrzepliwie lub leki uspokajające.</p> <p>W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym zawałem bez uniesienia odcinka ST strategia postępowania zależy od przebiegu choroby i ryzyka zgonu lub zawału serca. Wyróżnia się [4, 116]: strategię inwazyjną (u chorych bez przeciwwskazań wykonuje się koronarografię w ciągu 24-72 h od przyjęcia do szpitala, w zależności od wyniku koronarografii, w dalszym etapie wykonuje się zabieg rewaskularyzacyjny – PCI lub CABG) lub strategię zachowawczą (koronarografię i zabieg rewaskularyzacyjny wykonuje się w późniejszym czasie, ograniczając się do leczenia zachowawczego; wskazana u pacjentów z małym ryzykiem, u których nie powracają objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, nie pojawiają się objawy niewydolności serca oraz nieprawidłowości w EKG, stężenia cTn lub innego biomarkera martwicy serca).</p>

Typ CVD	Opis postępowania terapeutycznego
Udar mózgu	<p>W ostrej fazie leczenia udaru należy przede wszystkim zadbać o prawidłową funkcję układu oddechowego oraz układu krążenia, monitorować ciśnienie krwi, regulować zaburzenia wodno-elektrolitowe i metaboliczne. W razie potrzeby należy zdrojyc terapię przeciwnadciwową oraz terapię podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Konieczne jest stosowanie profilaktyki zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej. [4]</p> <p>W ramach leczenia swistego udaru niedokrwiennego stosuje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas acetylosalicylowy – w pierwszych 48 godzinach od zachorowania, po wykluczeniu w TK krwawienia wewnątrzczaszkowego; • leczenie trombolityczne – wykorzystuje się rekombinowany tkankowy aktywator plazminogenu (ang. <i>tissue plasminogen activator</i>, tPA), alteplaza. Lek jest zarejestrowany do stosowania do 4,5 h od udaru, jednak w praktyce stosuje się do nawet do 6 h po udarze; • metody wewnątrznacyniowe (endowaskularne) – mechaniczne udzielenie tętnicy (mechaniczna trombektomia, mechaniczna rekanalizacja), bądź podanie rt-PA dotętniczo (rt-PA) do zakrzepu; • heparyna niefrakcjonowana – stosowana w wyjątkowych przypadkach, np. udarze mózgu spowodowanym zatorowością pochodzenia sercowego z dużym ryzykiem nawrotu zatorowości. [4, 117]
PAD	<p>Leczenie pacjentów z PAD opiera się na dwukierunkowym działaniu – leczenie objawów i ryzyka związanego z pojawiającymi się zmianami. Drugi aspekt postępowania jest związany ze zwiększonym ryzykiem dowolnego incydentu sercowo-nacyniowego u tych pacjentów oraz ich prewencją. Leczenie zachowawcze polega na wdrożeniu optymalnej farmakoterapii oraz metod nefarmakologicznych. [19]</p> <p>Farmakoterapia obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki hipolipemizujące – celem u pacjentów z PAD jest obniżenie LDL-C poniżej 1,8 mmol/l (70 mg/dl) lub $\geq 50\%$, jeśli początkowe stężenie LDL-C wynosi 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl). Zalecane jest wdrożenie terapii statynami; • leki hipotensyjne - w monoterapii lub terapii skojarzonej są stosowane diuretyki, β-bloker, antagonisty wapnia, ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny, ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>) i antagonisty receptora angiotensynowego, w zależności od stanu pacjenta i ewentualnych przeciwwskazań; • leki przeciwkrzepliwne – stosowane w celu wtórnej prewencji incydentów sercowo - nacyniowych u pacjentów z objawowymi PAD. [19]

8.3. POZIOMY REKOMENDACJI

TABELA 30. KLASY ZALECEŃ OBOWIĄZUJĄCE W WYTYCZNYCH PTL/KLRWP/PTK 2016 ORAZ ESC [71]

Klasa rekomendacji	Rekomendacje	Poziom rekomendacji
Klasa I	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest korzystna, przydatna i skuteczna	Jest zalecane/ jest wskazane
Klasa II	Dane z badań naukowych są niejednoznaczne i/lub istnieją rozbieżne opinie dotyczące przydatności/skuteczności danej metody leczenia/procedury	
Klasa IIa	Przeważają dowody/opinie potwierdzające przydatność/skuteczność metody leczenia/procedury	Należy rozważyć
Klasa IIb	Dowody/opinie nie potwierdzają wystarczająco przydatności/skuteczności metody leczenia/procedury	Można rozważyć
Klasa III	Istnieją dowody naukowe i/lub powszechna zgodność opinii, że dana metoda leczenia/procedura jest nieprzydatna/nieskuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa	Nie zaleca się

TABELA 31. POZIOMY WIARYGODNOŚCI DANYCH, WYTYCZNE PTL/KLRWP/PTK 2016 ORAZ ESC

Poziom wiarygodności rekomendacji	Rekomendacje
A	Dane pochodzące z wielu randomizowanych prób klinicznych lub metaanaliz
B	Dane pochodzące z jednej randomizowanej próby klinicznej lub dużych badań nierandomizowanych
C	Uzgodniona opinia ekspertów i/lub dane pochodzące z małych badań, badań retrospektywnych, rejestrów

TABELA 32. KLASY I POZIOMY REKOMENDACJI W WYTYCZNYCH AHA/ACC I IN. 2018 [4]

CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION	LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡
CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B 	LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies
CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B 	LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs
CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established 	LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies
CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects
CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other 	LEVEL C-EO (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; EO, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

TABELA 33. KLASY I POZIOMY REKOMENDACJI W WYTYCZNYCH AACE 2017 [75]

Evidence level	Evidence grade	Semantic descriptor
1	A	Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT)
1	A	Randomized controlled trial (RCT)
2	B	Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials (MNRCT)
2	B	Nonrandomized controlled trial (NRCT)
2	B	Prospective cohort study (PCS)
2	B	Retrospective case-control study (RCCS)
3	C	Cross-sectional study (CSS)
3	C	Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study, retrospective chart review, mathematical modeling of database) (SS)
3	C	Consecutive case series (CCS)
3	C	Single case report (SCR)
4	D	No evidence (theory, opinion, consensus, review, or preclinical study) (NE)

TABELA 34. KLASYFIKACJA REKOMENDACJI WYKORZYSTYWANA W WYTYCZNYCH NLA[94]

Grade	Strength of recommendation
A	Strong recommendation There is high certainty based on the evidence that the net benefit ¹ is substantial
B	Moderate recommendation There is moderate certainty based on the evidence that the net benefit is moderate to substantial, or there is high certainty that the net benefit is moderate
C	Weak recommendation There is at least moderate certainty based on the evidence that there is a small net benefit
D	Recommend against There is at least moderate certainty based on the evidence that it has no net benefit or that the risks/harms outweigh benefits
E	Expert opinion There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting, but this is what the expert panel recommends
N	No recommendation for or against There is insufficient evidence or evidence is unclear or conflicting
Evidence grading: quality of evidence	
Type of evidence	Quality rating ²
Well-designed, well-executed RCTs that adequately represent populations to which the results are applied and directly assess effects on health outcomes Well-conducted meta-analyses of such studies Highly certain about the estimate of effect; further research is unlikely to change our confidence in the estimate of effect	High
RCTs with minor limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Well-designed, well-executed nonrandomized controlled studies and well-designed, well-executed observational studies Well-conducted meta-analyses of such studies Moderately certain about the estimate of effect; further research may have an impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	Moderate
RCTs with major limitations Nonrandomized controlled studies and observational studies with major limitations affecting confidence in, or applicability of, the results Uncontrolled clinical observations without an appropriate comparison group (eg, case series, case reports) Physiological studies in humans Meta-analyses of such studies Low certainty about the estimate of effect; further research is likely to have an impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate	Low

8.4. PRODUKTY LECZNICZE REFUNDOWANE W POLSCE

TABELA 35. SUBSTANCJE CZYNNIE ORAZ PRODUKTY LECZNICZE REFUNDOWANE OBECNIE W POLSCE W LECZENIU DYSLIPIDEMII I PREWENCJI ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWYCH, ZGODNIE Z AKTUALNYM OBWIESZCZENIEM MINISTRA ZDROWIA. [118]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie refundacyjne		Tryb finansowania w Polsce
			Wskazanie zgodne z CHPL	Wskazanie pozarejestrycyjne	
Statyny					
Atorvastatinum	Apo-Atorva	APOTEX	<p>• Jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia. Jest również stosowana w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. aferesa cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna.</p> <p>• Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka</p>	<p>Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 r. ż. (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczykowego, lub cukrzyca typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów</p>	Wykaz otwarty
	Atoris	KRKA			
	Atorvagen	GENERICS			
	Atorvagen	DELFARMA/GENERICS			
	Atorvastatin Aurovitas	AUROVITAS			
	Atorvastatin Bluefish	BLUEFISH			
	Atorvastatin Bluefish AB	BLUEFISH			
	Atorvastatin Genoptim	SYNOPTIS			
	Atorvastatin Vitama	VITAMA			
	Atorvastatinum 123ratio	123RATIO			
Atorvasterol	POLPHARMA				
Atorvox	TEVA				
Attractin	PHARMASSWISS				
Atrox	BIOFARM				
Tulip	SANDOZ				
Corator	LEKAM				
Lambrinex	S-LAB				

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie refundacyjne		Tryb finansowania w Polsce
			Wskazanie zgodne z CHPL	Wskazanie pozarejestrycyjne	
	Larus	GEDEON RICHTER POLSKA	<ul style="list-style-type: none"> • W pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne, • W miążdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne. Terapia lowastatyną nie zwalnia z obowiązku przestrzegania diety ubogiej w cholesterol. * • *Spowolnienie rozwoju miążdżycy naczyń wieńcowych u pacjentów z chorobą wieńcową w kompleksowym leczeniu zmierzającym do zmniejszenia stężenia całkowitego cholesterolu i cholesterolu-LDL • **W miążdżycy tętnic wieńcowych jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zapobiegania powiększeniu się istniejących zmian miażdżycowych oraz zmniejszenia ilości nowo powstałych blaszek miażdżycowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których sama dieta nie dała zadowalających wyników. 	<p>Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów</p>	
	Olvastim	ACCORD HEALTHCARE			
	Storvas CRT	RANBAXY			
	Torvacard 10/20/40	ZENTIVA			
	Torvalipin	ACTAVIS			
Rosuvastatinum	Astrium	ACCORD HEALTHCARE	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie hipercholesterolemii - Pierwotna hipercholesterolemia** lub mieszaną dyslipidemia (typu IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych niefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. - Rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemia*** jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. aferenza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe. 		
	Crosuvo	PHARMASWISS			
	Ridlip	RANBAXY			
	Romazic	POLPHARMA			
	Rosugen	GENERICIS			
Rosutrox	BIOFARM				

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie refundacyjne		Tryb finansowania w Polsce
			Wskazanie zgodne z CHPL	Wskazanie pozarejestrycyjne	
	Roswera	KRKA	<ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy, razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka 		
	Suvarlio	SANDOZ			
	Zahron	ADAMED			
	Zaranta	GEDEON RICHTER POLSKA			
Simvastatinum	Apo-Simva	APOTEX	<ul style="list-style-type: none"> • Hipercholesterolemia: <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, gdy reakcja na dietę i inne niefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca. - Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety i innych metod prowadzących do zmniejszenia stężenia lipidów (np. aferazy LDL) lub gdy metody te okazały się niewłaściwe. • Zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka i uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca i naczyń* 	<p>Ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów</p>	
	Simcovas	ACTAVIS			
	Simorion	ORION			
	Simratio	RATIOPHARM			
	Simvacard	ZENTIVA			
	Simvachol	GEDEON RICHTER POLSKA			
	Simvagamma	WOERWAG			
Simvagen	GENERICS				
SimvaHEXAL	SANDOZ				
Simvastatin Aurovitas	AUROVITAS				
Simvastatin Bluefish	BLUEFISH				

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie refundacyjne		Tryb finansowania w Polsce		
			Wskazanie zgodne z CHPL	Wskazanie pozarejestrycyjne			
	Simvastatin Genoptim	SYNOPTIS					
	Simvastatinum Accord	ACCORD HEALTHCARE					
	Simvasteryl	POLPHARMA					
	Sistat	S-LAB					
	Vasilip	KRKA POLSKA					
	Vastan	PHARMASWISS					
	Ximve	RECORDATI					
Zocor	MERCK SHARP & DOHME						
Simvacor	POLFARMEX						
Fibraty							
Ciprofibratum	Lipanol	SANOFI-AVENTIS	<p>Stosowanie produktu leczniczego Lipanol jest wskazane jako dodatek do diety oraz innych metod nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z małym stężeniem cholesterolu o dużej gęstości (HDL) lub bez. - Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane <p>Wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez. - Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. - Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane. 				
						Apo-Feno 200M	APOTEX
						Biofibrat 200 mg; Biofibrat 267 mg ^a	BIOFARM
						Fenardin 160 mg	PHARMASWISS
						Fenardin 267 mg ^a	PHARMASWISS
Fenofibratum	Grofibrat	GEDEON RICHTER POLSKA	<p>Wskazany do stosowania jako dodatek do diety oraz innych terapii nefarmakologicznych (np. ćwiczenia fizyczne, utrata masy ciała) w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leczenie ciężkiej hipertriglicydemii z niskim stężeniem cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) lub bez. - Mieszana hiperlipidemia, jeżeli stosowanie statyn jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. - Mieszana hiperlipidemia u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, jako dodatek do leczenia statynami, jeżeli stężenie trójglicerydów oraz cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL) nie są w wystarczającym stopniu kontrolowane. 				
						Grofibrat 200	GEDEON RICHTER POLSKA
						Grofibrat S	GEDEON RICHTER POLSKA

Wykaz otwarty

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Producent	Wskazanie refundacyjne		Tryb finansowania w Polsce
			Wskazanie zgodne z CHPL	Wskazanie pozarejestacyjne	
	Grofibrat M ^a	GEDEON RICHTER POLSKA			
	Lipanthyl 200M	MYLAN HEALTHCARE			
	Lipanthyl 267M ^a	MYLAN HEALTHCARE			
	Lipanthyl Supra 160	MYLAN HEALTHCARE			
	Lipanthyl Supra 215 ^a	MYLAN HEALTHCARE			
Ezetymib					
Ezetimibum	Ezehron	ADAMED	Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca (lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej		Wykaz otwarty
	Ezen	ZENTIVA			
	Ezoleta	KRKA			
	Ezolip	ORION			
	Ezetimibe Mylan	MYLAN			
Mizetib	POLPHARMA				
	Symezet	SYMPHAR			
Inhibitory PCSK9					
Alirocumabum	Praluent	SANOFI-AVENTIS	Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)	-	Program lekowy (B.101)

*wskazanie oznaczone gwiazdką dla danego produktu leczniczego mają następujące brzmienie (patrz wiersze pod pierwszym oznaczeniem):

**u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, 2 w tym rodzina heterozygotyczna hipercholesterolemia), dla produktów leczniczych: Astrum, Roswera, Zaranata;

***u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych, dla produktów leczniczych: Astrum, Roswera, Zaranata;

* brak wskazań w mieszanej hiperlipidemii u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych;

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

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

<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	



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

8.6. CHARAKTERYSTYKA BADANIA

TABELA 36. CHARAKTERYSTYKA (CRITICAL APPRAISAL) BADANIA FOURIER

Metodyka	
Rodzaj badania	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kontrolowane placebo, fazy III
Randomizacja	<ul style="list-style-type: none"> • przydział do grup ewolokumab : placebo w stosunku (1:1) • stratyfikacja – zgodna z wynikiem badania przesiewowego frakcji cholesterolu LDL-C < 85 mg/dl vs ≥ 85 mg/dl oraz ze względu na region geograficzny • z użyciem centralnego systemu komputerowego
Zaślepienie	Podwójne
Skala Cochrane	Niskie ryzyko błędu
Klasyfikacja AOTMiT	IIA
Sponsor	Amgen
Liczba ośrodków	1242 ośrodki w 49 krajach
Okres obserwacji	Mediana czasu obserwacji (<i>follow-up</i>) wyniosła 26 miesięcy (IQR: 22-30 mies.)
Oszacowanie wielkości próby	Wielkość próby oszacowano na około 27 500 pacjentów (z około 1630 oraz 3550 zdarzeniami odpowiednio w ramach II-rzędowego i -rzędowego punktu końcowego), którzy mają zostać poddani procesowi randomizacji.
Typ hipotezy	<i>Superiority</i> (EWO vs PLB)
Analiza statystyczna	<p>Przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla pierwszorzędnego, kluczowego drugorzędnego punktu końcowego oraz dla punktu końcowego - zgon z przyczyn sercowo – naczyniowych.</p> <p>Jeżeli dla punktu końcowego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych osiągnięto istotność statystyczną, to punkt końcowy zgon z jakiegokolwiek przyczyny testowano na poziomie istotności statystycznej $p < 0,04$ oraz dla pozostałych drugorzędowych punktów końcowych $p < 0,01$.</p> <p>W ramach analizy punktów końcowych (zarówno dla pierwszorzędowych, jak i drugorzędowych) typu czas do wystąpienia zdarzenia („<i>time-to-event</i>”), wykorzystano test log-rank stratyfikowany zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji. Krzywe Kaplana-Meyera (K-M) przedstawiono zgodnie z leczeniem przydzielonych w drodze randomizacji, podano również estymację K-M (95% CI). Ryzyko względne (HR) i 95% CI oszacowano w oparciu o modelu Coxa stratyfikowanego zgodnie z czynnikami stratyfikacji randomizacji.</p>
Punkty końcowe	<p>Zgodnie z protokołem badania*</p> <p>Pierwszorzędowy:</p> <p>Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, udaru lub rewaskularyzacji wieńcowej, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej.</p> <p>Drugorzędowe:</p> <p>Kluczowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego lub udaru, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej. <p>Pozostałe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; • Czas do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • Czas do pierwszego zawału mięśnia sercowego; • Czas do pierwszego udaru; • Czas do pierwszej rewaskularyzacji wieńcowej; • Czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub pierwszej hospitalizacji z powodu pogorszenia niewydolności serca, w zależności od tego, co wystąpi wcześniej;

Metodyka	
	<ul style="list-style-type: none"> • Czas do udaru niedokrwinnego prowadzącego, nieprowadzącego do zgonu lub przemijającego, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Dodatkowe punkty końcowe: • Czas do zgonu sercowego; • Całkowita liczba zdarzeń składowych dla pierwszorzędnego punktu końcowego; • Odpowiedź LDL-C (LDL-C < 70 mg/dl) podczas każdej zaplanowanej oceny; • Zmiana liczbowa oraz procentowa względem wartości wyjściowych (<i>baseline</i>) podczas każdej zaplanowanej oceny dla następujących parametrów: LDL-C, całkowity cholesterol, nie-HDL-C, ApoB, stosunek całkowity cholesterol/HDL-C, stosunek ApoB/ApoA1, trójglicerydy, VLDL-C, HDL-C, ApoA1, Lp(a); • Zmiana PCSK9 względem wartości wyjściowej (<i>baseline</i>) przy każdej zaplanowanej ocenie; • HbA1C podczas każdej zaplanowanej oceny; • hsCRP podczas każdej zaplanowanej oceny. <p style="text-align: center;">Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania AEs zaistniałych w trakcie leczenia (TEAE); • Wartości laboratoryjne i parametry życiowe podczas każdej zaplanowanej oceny; • Parametry EKG (odstępy RR, PR, QRS, QT, QTc) podczas każdej zaplanowanej oceny; • Częstość występowania przeciwciał anty-ewolokumab (wiązących i neutralizujących).
	Interwencja i komparatory
Grupa badana	<p>Ewolokumab – podawany za pomocą wstępnie napełnionego automatycznego iniektora (ang. <i>Autoinjector/Pen, AI/Pen</i>) o pojemności 1,0 ml lub za pomocą iniektora osobistego (ang. <i>personal injector</i>) o pojemności 3,5 ml, do ustalonej dawki. Podawanie w jednym z dwóch schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ewolokumab 140 mg w 1,0 ml, s.c., Q2W (co dwa tygodnie) (1 iniekcja napełnionym AI/Pen), lub • Ewolokumab 420 mg w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (co miesiąc) (3 iniekcje napełnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym).
Grupa kontrolna	<p>Placebo – dopasowane do leku, podawanie w jednym z dwóch schematów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Placebo w 1 ml, s.c., Q2W (1 iniekcja napełnionym AI/Pen) lub • Placebo w 3,0 lub 3,5 ml, s.c., QM (3 iniekcje napełnionym AI/Pen lub 1 iniekcja iniektorem osobistym)
Leczenie dodatkowe	<p>Terapia podstawowa obniżająca poziom lipidów (ang. <i>Background Lipid-lowering Therapy</i>) Podstawowa terapia powinna być zoptymalizowana dla poszczególnych pacjentów zgodnie z lokalnymi wytycznymi profesjonalnych towarzystw. Pacjenci podlegający randomizacji muszą otrzymać przynajmniej jedną skuteczną dawkę statyny tj. atorwastatynę w dawce 20 mg na dobę lub jej odpowiednik. Zalecane jest stosowanie wysoce skutecznego leczenia statynami, co najmniej 40 mg atorwastatyny dziennie lub odpowiednikiem. W przypadku osób z LDL-C > 100 mg/dl (> 2,6 mmol/l) i nie otrzymujących wysoce skutecznej terapii statynami (atorwastatyna ≥ 40 mg na dobę lub równoważna), konieczne jest poświadczenie badacza, że terapia z wyższą dawką nie jest odpowiednia dla danego pacjenta.</p> <p style="text-align: center;">Dozwolone leki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atorwastyna (20 mg^a, 40mg^b, 80 mg^b) • Symwastatyna(40 mg^a, 80mg^{b,c}) • Rosuwastatyna (5 mg^a, 10 mg^b, 20 mg^b, 40 mg^b) • Pitawastatyna (4 mg^a)
Leczenie zabronione	<ul style="list-style-type: none"> • Inne leczenie inhibitorami PCSK9 niż dopuszczone w badaniu, • mipomersen, lomitapid, fibraty i pochodne inne niż fenofibrat (leczenie musi być stabilne przez co najmniej 6 tygodni przed ostatecznym badaniem przesiewowym przy zoptymalizowanej dawce odpowiedniej do czasu trwania badania), • wszystkie terapie lipidowe, które nie zostały podjęte w czasie oceny kwalifikowalności do włączenia do badania FOURIER (finalna wizyta przesiewowa), włączając statyny inne niż wymienione. WYJĄTEK: ezetimib – można rozważyć dodanie do terapii.
	Populacja
Kryteria włączenia	1. Podpisana świadoma zgoda.

Metodyka

Kryteria wykluczenia

2. Kobiety lub mężczyźni w wieku >40 do ≤85 lat w czasie wyrażania świadomej zgody.
 3. Histologicznie lub klinicznie udokumentowana choroba sercowo-naczyniowa rozpoznana jako którakolwiek z poniższych:
 - zawał mięśnia sercowego (MI)
 - udar niedokrwienny (przemijający udar niedokrwienny (TIA) nie stanowi kryterium włączenia),
 - objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) – chromanie przestankowe ze wskaźnikiem ABI < 0,85 lub rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej.
 [Uwaga: Odsetek osób z historią MI lub udarem niedokrwiennym >5 lat przed badaniem zostanie określony przez sponsora]
 4. Obecność co najmniej 1 głównego lub przynajmniej 2 drugorzędnych czynników ryzyka.

Główne czynniki ryzyka (wymagany 1):

 - cukrzyca (typu 1. lub 2.),
 - wiek ≥ 65 lat w czasie randomizacji (i ≤ 85 lat w chwili świadomej zgody),
 - zawał serca lub udar niedokrwienny w ciągu 6 miesięcy od badania przesiewowego,
 - dodatkowa diagnostyka zawału mięśnia sercowego lub udaru niedokrwiennego wykluczająca ich wystąpienie,
 - obecnie codzienne palenie tytoniu,
 - historia objawowego PAD (chromanie przestankowe z ABI < 0,85 lub przebyta procedura rewaskularyzacji tętnic obwodowych lub amputacja z powodu choroby miażdżycowej), jeśli kwalifikują się ze względu na kryterium zawału mięśnia sercowego lub udaru.

Drugorzędne czynniki ryzyka (wymagane 2):

 - historia rewaskularyzacji wieńcowej nie związanej z zawałem mięśnia sercowego^d,
 - resztkowa choroba wieńcowa z ≥ 40% zwężeniem w ≥ 2 dużych naczyniach,
 - najnowsze wyniki badań HDL-C < 40mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - najnowsze wyniki badań hsCRP > 2,0mg/l z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - najnowsze wyniki badań LDL-C ≥ 130 mg/dl (3,4mmol/l) lub nie-HDL-C > 160 mg/dl (4,1 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją,
 - zespół metaboliczny^e.
 5. Najnowsze wyniki LDL-C oznaczone na czczo ≥ 70 mg/dl (≥ 1,8 mmol/l) lub nie-HDL-C ≥ 100 mg/dl (≥ 2,6 mmol/l) z centralnego laboratorium podczas badania przesiewowego po ≥ 2 tygodniach stabilnej terapii obniżającej poziom lipidów.
 6. Najnowsze wyniki trójglicerydów oznaczone na czczo ≤ 400 mg/dl (4,5 mmol/l) z centralnego laboratorium przed randomizacją.
1. Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar w czasie krótszym niż 4 tyg. od randomizacji.
 1. Niewydolność serca stopnia III lub IV wg skali NYHA lub ostatnia znana LVEF < 30%.
 2. Przebyty udar krwotoczny w dowolnym momencie.
 3. Niekontrolowany lub nawracający częstoskurcz komorowy.
 4. Planowana lub spodziewana operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja w ciągu 3 miesięcy od randomizacji.
 5. Niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako SBP > 180 mmHg lub DBP > 110 mmHg mierzone w pozycji siedzącej.
 6. Leczenia za pomocą inhibitora białka transferującego ester cholesterolu (I), lub mipomersenu lub lomitapidu w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją. Terapia fenofibratem musi być stabilna przez co najmniej 6 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym w dawce odpowiedniej dla czasu trwania badania w ocenie badacza. Inne terapie fibratem (i pochodnymi) są zabronione.
 7. Wcześniejsze stosowanie leczenia inhibitorem PCSK9 innego niż ewolokumab lub zastosowanie ewolokumabu < 12 tygodni przed finalnym badaniem przesiewowym lipidów.
 8. Nieleczona lub niedostatecznie leczona nadczynność lub niedoczynność tarczycy, określona przez hormon tarczycy (TSH), < dolna granica normy (LLN) lub > 1,5-krotność górnej granicy normy (ULN) i odpowiednio wolna tyroksyna (T4) poza normą podczas finalnego badania przesiewowego.
 9. Ciężkie zaburzenia czynności nerek - oszacowana eGFR < 20 ml/min/1,73 m² w finalnym badaniu przesiewowym.
 10. Aktywna choroba wątroby lub zaburzenie czynności wątroby, określone przez aminotransferazę asparaginową (AST) lub aminotransferazę alaninową (ALT) > 3-krotność ULN, podczas centralnej analizy laboratoryjnej w finalnym badaniu przesiewowym.

Metodyka

11. Biorca jakiegokolwiek przeszczepionego głównego narządu (np. płuc, wątroby, serca, szpiku kostnego, nerki).
12. Własne lub rodzinne przypadki dziedzicznych zaburzeń mięśniowych.
13. Afereza LDL lub plazmy w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją.
14. Ciężka, współistniejąca choroba niebędąca sercowo-naczyniową, która przypuszczalnie może skrócić oczekiwaną długość życia do < 3 lat.
15. Kinaza keratynowa (CK) > 5-krotność ULN w finalnym badaniu przesiewowym.
16. Znana, poważna, czynna infekcja lub poważna dysfunkcja hematologiczna, nerkowa, metaboliczna, żołądkowo-jelitowa lub endokrynną w ocenie badacza.
17. Guz złośliwy (z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, raka szyjki macicy *in-situ*, raka przewodowego piersi *in-situ* lub raka prostaty stopnia 1) w ciągu ostatnich 10 lat.
18. Otrzymanie leczenia drogą ogólnoustrojową, które posiadają znane poważne interakcje z terapią podstawową statynami w ciągu 1 miesiąca przed randomizacją lub konieczność takiego leczenia w okresie badania.
19. Udział w innym, eksperymentalnym badaniu lekowym lub nielekowym lub < 30 dni od zakończenia takiego badania lub przyjmowanie innego leczenia eksperymentalnego.
20. U kobiet: jeśli nie zastosowano akceptowalnych metod antykoncepcji przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem przesiewowym lub nie ma zgody na stosowanie takich metod podczas podawania produktu badawczego (IP) oraz przez dodatkowe 15 tygodni po jego zakończeniu, chyba, że nastąpiła sterylizacja lub kobieta jest w okresie po-menopauzalnym.
 - Menopauza – zdefiniowana jako 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki u kobiet w wieku ≥ 55 lat lub 12 miesięcy spontanicznego i ciągłego braku miesiączki z poziomem hormonu folikulotropowego (FSH) > 40 IU/l (lub zgodnie z definicją zakresu "po menopauzie" właściwego dla włączonego laboratorium) u kobiety w wieku < 55 lat, jeśli wykonano obustronne wycięcie jajowodów.
 - Dopuszczalne metody zapobiegania ciąży: brak stosunku płciowego, pigułki antykoncepcyjne, zastrzyki, implanty lub plastry, wkładki domaciczne, podwiązanie jajowodowe/okluzja, aktywność seksualna z partnerem płci męskiej, który miał wazektomię, prezerwatywa lub zatyczka okluzyjna stosowane ze środkiem plemnikobójczym.
21. Ciąża lub karmienie piersią lub planowanie ciąży lub karmienie piersią podczas leczenia IP i/lub w ciągu 15 tygodni po zakończeniu leczenia IP.
22. Wrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą produktu badanego.
23. Przypuszczenie (zgodnie z najlepszą wiedzą badacza), że pacjent prawdopodobnie nie będzie zdolny ukończyć wszystkich wizyt lub procedur zawartych w protokole badania.
24. Historia lub dowody na jakikolwiek inny klinicznie istotne zaburzenie, stan lub chorobę (inne niż opisane powyżej), które w opinii lekarza prowadzącego badanie lub lekarza Amgen (w przypadku konsultacji) mogą zagrozić zdolności pacjenta do wyrażenia pisemnej świadomej zgody, mogą stanowić zagrożenie dla bezpieczeństwa lub ingerować w ocenę, procedury lub realizację badania.

Liczba pacjentów (n)

		Ewolokumab	Placebo	łącznie
Pacjenci poddani randomizacji (ITT, analiza efektywności – FAS)		13 784	13 780	27 564
Pacjenci otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (analiza bezpieczeństwa)		13 769	13 756	27 525
Zaprzestanie leczenia	Ogółem [n (%)]	1 682 (12)	1 746 (13)	3 428 (12,4)
	AE (n)	628	581	1 209
	Na prośbę pacjenta (n)	786	881	1 667
	Decyzja lekarza (n)	34	47	81
	Kryteria określone w protokole (n)	14	11	25

Metodyka				
	Zamknięcie ośrodka/decyzja sponsora (n)	22	37	59
	Inne (n)	198	189	387
Zgony w trakcie obserwacji [n (%)]		444 (3,2)	426 (3,1)	871 (3,2)
Wycofanie zgody [n (%)]		88 (0,6)	105 (0,8)	193 (0,7)
Utrata z okresu obserwacji [n (%)]		5 (<0,1)	13 (<0,1)	18 (<0,1)
Charakterystyka populacji				
		Ewolokumab	Placebo	
Liczba pacjentów		13 784	13 780	
Wiek (lata ± SD)		62,5 ± 9,1	62,5 ± 8,9	
Płeć żeńska [n (%)]		3 387 (24,6)	3 382 (24,5)	
Masa ciała [kg]		85,0 ± 17,3	85,5 ± 17,4	
Region	Ameryka Północna [n (%)]	2 287 (16,6)	2 284 (16,6)	
	Europa [n (%)]	8 666 (62,9)	8 669 (62,9)	
	Ameryka Łacińska [n (%)]	913 (6,6)	910 (6,6)	
	Azja, Pacyfik i RPA [n (%)]	1 918 (13,9)	1 917 (13,9)	
Typ choroby miażdżycowej	Zawał mięśnia sercowego [n (%)]	11 145 (80,9)	11 206 (81,3)	
	Udar niedokrwienny [n (%)]	2686 (19,5)	2651 (19,2)	
	Choroba tętnic obwodowych [n (%)]	1 858 (13,5)	1 784 (12,9)	
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	Nadciśnienie [n/N (%)]	11 045/13 784 (80,1)	11 039/13 779 (80,1)	
	Cukrzyca [N (%)]	5 054 (36,7)	5 027 (36,5)	
	Palenie tytoniu (aktualne) [n/N (%)]	3 854/13 783 (28,0)	3 923/13 779 (28,5)	
Stosowanie statyn	Wysoka intensywność [n (%)]	9 585 (69,5)	9 518 (69,1)	
	Umiarkowana intensywność [n (%)]	4 161 (30,2)	4 231 (30,7)	
	Niska intensywność (w tym nieznaną i brak danych) [n (%)]	38 (0,3)	31 (0,2)	
Ezetymib [n (%)]		726 (5,3)	714 (5,2)	
Inne terapie sercowo-naczyniowe	Aspiryna, inhibitor P2Y12 lub łącznie [n/N (%)]	12 766/13 772 (92,7)	12 666/13 767 (92,0)	
	Beta-bloker [n/N (%)]	10 441/13 772 (75,8)	10 374/13 767 (75,4)	

Metodyka			
Mediana frakcji lipidów	Inhibitor ACE lub ARB, antagonist aldosteronu lub łącznie [n/N (%)]	10 803/13 772 (78,4)	10 730/13 767 (77,9)
	LDL-C [mg/dl (IQR)]	92 (80-109)	92 (80-109)
	Cholesterol całkowity [mg/dl (IQR)]	168 (151-188)	168 (151-189)
	HDL-C [mg/dl (IQR)]	44 (37-53)	44 (37-53)
	Triglicerydy [mg/dl (IQR)]	134 (101-183)	133 (99-181)
	Lipoproteina (A) [nmol/l (IQR)]	37 (13-166)	37 (13-164)
Wyjściowe różnice między grupami		Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami z wyjątkiem masy ciała ($p = 0,01$) oraz zastosowania aspiryny, inhibitora P2Y12 lub łącznie ($p = 0,03$).	

IQR – przedział międzykwartylowy (ang. *interquartile range*); ACE – Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB – bloker receptora angiotensyny;

* Punkty końcowe określone zgodnie z protokołem badania; w publikacjach źródłowych przedstawiano wyniki odnośnie wystąpienia poszczególnych zdarzeń, a nie czasu do ich wystąpienia, tak jak to określono w protokole;

^a W przypadku osób włączonych do LDL-C > 100 mg/dL, wymagane jest potwierdzenie, że wybrana dawka statyn została zoptymalizowana i jest odpowiednia na czas trwania badania.

^b Wysoce skuteczna terapia obejmuje atorwastatynę w dawce 40 mg lub 80 mg, rosuwastatynę w dawce 10 mg, 20 mg lub 40 mg i monoterapię symwastatyną w dawce 80 mg. Ponadto każda z powyższych dawek statyn podawana w skojarzeniu z ezetymibem kwalifikuje się jako wysoce skuteczna terapia.

^c Stosowanie symwastatyny w dawce 80 mg wiązało się z miopatią i nie jest zwykle zalecane do stosowania. Lek Simwastatin 80 mg nie jest dostępny we wszystkich krajach uczestniczących w tym badaniu. U pacjentów stosujących symwastatynę w dawce 80 mg w tym badaniu wymagane jest zatwierdzenie symwastatyny w dawce 80 mg przez lokalny organ regulacyjny.

^d Brak limitu czasowego na dodatkową kwalifikowalną historię choroby.

^e Zespół metaboliczny został zdefiniowany jako ≥ 3 z następujących:

- obwód w talii > 102 cm (> 40 cali) dla mężczyzn i > 88 cm (> 35 cali) dla kobiet (mężczyźni pochodzenia azjatyckiego, w tym japońskiego > 90 cm; kobiety pochodzenia azjatyckiego, z wyjątkiem japońskiego > 80 cm, Japonki > 90 cm),
- trójglicerydy ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) oznaczone z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym,
- HDL-C < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) dla mężczyzn i < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) dla kobiet z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym (Uwaga: jeżeli poziom HDL-C jest jednym z kryteriów diagnozy zespołu metabolicznego, nie można go stosować jako osobnego czynnika ryzyka),
- skurczowe ciśnienie krwi (SBP) ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi (DBP) ≥ 85 mmHg lub nadciśnienie leczone lekami,
- glukoza na czczo ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l) z centralnego laboratorium w finalnym badaniu przesiewowym.

8.7. CHARAKTERYSTYKI POTENCJALNYCH KOMPparatorÓW

STATYNY

Atorwastatyna

- Apo-Atorva® (10/20/40 mg);
- Atoris® (10/20/30/40/60/80 mg);
- Atorvagen® (20/40 mg);
- Atorvastatin Aurovitas® (10/20/40 mg);
- Atorvastatin Bluefish® (10/20/40/80 mg);
- Atorvastatin Bluefish AB® (10/20/30/40/60/80 mg);
- Atorvastatin Genoptim® (10/20/40/80 mg);
- Atorvastatin Vitama® (10/20/40/80 mg);
- Atorvastatinum 123ratio® (10/20/40 mg);
- Atorvasterol® (10/20/40/80 mg);
- Atorvox® (10/20/40/80 mg);
- Atractin® (10/20/40 mg);
- Atrox® (10/20/40/80 mg);
- Corator® (10/20/40 mg);
- Lambrinex® (10/20/40 mg);
- Larus® (10/20/40 mg);
- Olvastim® (10/20/40/80 mg);
- Storvas CRT® (10/20/40/80 mg);
- Torvacard® (10/20/40/80 mg);
- Torvalipin® (10/20/40 mg);
- Tulip® (10/20/40/80 mg).

APO-ATORVA® [119]

Nazwa produktu leczniczego

- Apo-Atorva® 10 mg, tabletki powlekane;
- Apo-Atorva® 20 mg, tabletki powlekane;
- Apo-Atorva® 40 mg, tabletki powlekane.

Producent leku: Apotex Europe B.V.

Status rejestracyjny:

Data dopuszczenia do obrotu w Polsce – 9.06.2010

Grupa farmakoterapeutyczna - Leki modyfikujące stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, kod ATC: C10AA05.

Postać farmaceutyczna

- Apo-Atorva®, 10 mg tabletki powlekane: Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie tabletki i „A10” po drugiej stronie.
- Apo-Atorva®, 20 mg tabletki powlekane: Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie tabletki i „ATV20” po drugiej stronie.
- Apo-Atorva®, 40 mg tabletki powlekane: Białe, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane, z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie tabletki i „ATV40” po drugiej stronie.

Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Apo-Atorva® jest stosowana jako uzupełnienie leczenia dietetycznego w celu obniżenia podwyższonego stężenia całkowitego cholesterolu, cholesterolu LDL, apolipoproteiny B i triglicerydów u dorosłych, młodzieży oraz dzieci w wieku 10 lat lub starszych z hipercholesterolemią pierwotną, w tym heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, lub z hiperlipidemią złożoną (mieszaną) (odpowiadającą hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredrickson'a) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na stosowanie diety i innych nefarmakologicznych metod leczenia. Apo-Atorva® jest również stosowana w celu obniżenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u dorosłych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii jako terapia dodana do innych sposobów terapii hipolipemizującej (np. afereza cholesterolu-LDL) lub wtedy, gdy taka terapia jest niedostępna. 2

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniane jest jako duże, wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Apo-Atorva® pacjent powinien stosować standardową dietę ubogocholesterolową, którą należy utrzymywać podczas leczenia atorwastatyną. Dawki należy dostosowywać indywidualnie w zależności od stężenia cholesterolu-LDL (LDL-C) przed rozpoczęciem leczenia oraz założonego celu terapeutycznego i reakcji pacjenta na leczenie. Zwykle stosowana dawka początkowa to 10 mg raz na dobę. Modyfikacji dawek należy dokonywać, co 4 tygodnie lub rzadziej. Dawka maksymalna wynosi 80 mg raz na dobę.

Pierwotna hipercholesterolemia i mieszana hiperlipidemia

U większości pacjentów stosuje się 10 mg atorwastatyny raz na dobę. Skuteczność terapeutyczną obserwuje się w ciągu 2 tygodni, a maksymalną odpowiedź osiąga się zazwyczaj w ciągu 4 tygodni. Utrzymuje się ona podczas długotrwałego leczenia.

Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Zalecana początkowa dawka produktu Apo-Atorva® wynosi 10 mg na dobę. Dawki należy ustalać indywidualnie, a zmiany dawki należy dokonywać co 4 tygodnie, do osiągnięcia dawki 40 mg na dobę. Następnie można albo zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 80 mg na dobę albo podawać atorwastatynę w dawce 40 mg na dobę w skojarzeniu z lekami wiążącymi kwasy żółciowe.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Dawka atorwastatyny u pacjentów z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej wynosi od 10 mg do 80 mg na dobę. Atorwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie wspomagające inne sposoby terapii hipolipemizującej (np. aferezę LDL-C), lub wtedy, gdy takie sposoby leczenia są niedostępne. Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym W badaniach nad prewencją pierwotną dawka podawanej atorwastatyny wynosiła 10 mg/dobę. Aby uzyskać stężenie LDL-C, odpowiadające aktualnym wytycznym konieczne może być stosowanie większych dawek produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Produkt Apo-Atorva® należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Stosowanie produktu Apo-Atorva® jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność zalecanych dawek u pacjentów w wieku powyżej 70 lat są podobne do występujących w populacji ogólnej.

Dzieci i młodzież

Hipercholesterolemia:

Stosowanie atorwastatyny u dzieci powinno odbywać się pod kontrolą lekarzy specjalistów doświadczonych w leczeniu hiperlipidemii u dzieci. Należy regularnie dokonywać oceny stanu zdrowia pacjentów pod kątem skuteczności leczenia. W populacji pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 10 lat i starszych, zalecana dawka początkowa atorwastatyny wynosi 10 mg na dobę. Dawka może być zwiększona do 80 mg na dobę w zależności od reakcji na leczenie i tolerancji produktu leczniczego. Dawki powinny być ustalane indywidualnie, w zależności od zaleconego celu leczenia. Modyfikacje dawek powinny być przeprowadzane co 4 tygodnie lub rzadziej. Zwiększanie dawki do 80 mg na dobę jest oparte na danych z badań przeprowadzonych z udziałem dorosłych i ograniczonych danych z badań z udziałem dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u dzieci z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną w wieku 6–10 lat są ograniczone. Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u dzieci w wieku poniżej 10 lat. Stosowanie innych postaci farmaceutycznych/mocy tego produktu leczniczego może być bardziej odpowiednie w tej grupie pacjentów.

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatyną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę

Sposób podawania

Produkt Apo-Atorva® podawana jest doustnie. Dawkę dobową atorwastatyny podaje się w całości jednorazowo o dowolnej porze, niezależnie od posiłków

Mechanizm działania

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA - enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W

wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL). Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL. 16 Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Przeciwwskazania

Apo-Atorva® jest przeciwwskazana u pacjentów:

- z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w osoczu przekraczającą 3-krotnie górną granicę normy;
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży;
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

Działania niepożądane

W oparciu o dane z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego na rynek poniżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny. Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ($\geq 1/100$, $1 < 10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10000$); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Zestawienie pojawiających się podczas stosowania produktu leczniczego Apo-Atorva® działań niepożądanych przedstawia Tabela 37.

TABELA 37. ZESTAWIENIE DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH PRODUKTU LECZNICZEGO APO-ATORVA® ZGODNIE Z KLASYFIKACJĄ MEDDRA [119]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	Często
	Anafilaksja	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często
	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, anoreksja	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
	Zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja	Niezbyt często
	Neuropatia obwodowa	Rzadko
Zaburzenia oka	Nieostre widzenie	Niezbyt często
	Zaburzenia widzenia	Rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	Niezbyt często
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bóle gardła, krtani, krwawienie z nosa	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, wzdęcia, niestrawność, nudności, biegunka	Często
	Wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej, zapalenie trzustki	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Niezbyt często
	Cholestaza	Rzadko
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka, świąd, łysienie	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	Często
	Ból szyi, zmęczenie mięśni	Niezbyt często
	Miopatia, zapalenie mięśni, rhabdomyoliza, problemy dotyczące ścięgien, czasami powikłane zerwaniem ścięgna	Rzadko
	Immuno zależna miopatia martwicza	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Ginekomastia	Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kinazy kreatynowej we krwi	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
	Obecność białych krwinek w moczu	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Złe samopoczucie, osłabienie, bóle w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka	Niezbyt często

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA w trakcie stosowania atorwastatyny obserwowano podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotnie klinicznie (> 3 razy GGN) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od wielkości dawki atorwastatyny i odwracalne u wszystkich pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (> 3 razy GGN) zanotowano u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę.

Działania niepożądane występujące w populacji pacjentów leczonych atorwastatyną, w wieku 10 – 17 lat były zbliżone do tych w grupie pacjentów przyjmujących placebo. W obydwóch grupach najczęściej obserwowano zakażenia, bez względu na ich przyczyny. W trwającym 3 lata badaniu oceniającym ogólną dojrzałość i rozwój, bilans w skali Tannera i pomiar wzrostu i masy ciała, nie zaobserwowano istotnego wpływu atorwastatyny na wzrost i dojrzewanie. Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania atorwastatyny u dzieci były podobne jak u pacjentów dorosłych. Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10–17 lat. Na podstawie dostępnych danych ocenia się, że częstość, rodzaj i ciężkość działań niepożądanych u dzieci były podobne jak u pacjentów dorosłych.

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Zaburzenia seksualne;
- Depresja;
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, szczególnie w trakcie długotrwałego leczenia;
- Cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo we krwi $\geq 5,6$ mmol/l (ok. 215 mg/dl), BMI > 30 kg/m², podwyższone stężenie triglicerydów, nadciśnienie w wywiadzie).

Status finansowania w Polsce: Apo-Atorva® w jest refundowana w Polsce w ramach wykazu otwartego:

- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- Wskazanie pozarejestacyjne: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. [118]

Lowastatyna

- Liprox® (20 mg);
- Lovasterol® (10/20 mg);
- Lovastin® (20 mg).

LIPROX® [120]

Nazwa produktu leczniczego

Liprox, 20 mg, tabletki

Producent leku: Biofarm Sp. z o.o.

Status rejestracyjny:

- Data pierwszego dopuszczenia do obrotu w Polsce – 24.11.2000

Grupa farmakoterapeutyczna - Środki modyfikujące stężenie lipidów. Inhibitory reduktazy HMG-CoA.

Kod ATC: C 10AA02

Postać farmaceutyczna

Tabletki jasnoniebieskie, okrągłe, obustronnie płaskie, o powierzchni gładkiej, z dopuszczalnymi niewielkimi niebieskimi przebarwieniami, bez wykruszeń, z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Wskazania do stosowania

- W pierwotnej hipercholesterolemii (typu II a i II b), jednocześnie z odpowiednią dietą w celu zmniejszenia stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL u pacjentów, u których leczenie dietą lub innymi metodami nie było wystarczająco skuteczne;
- w miażdżycy tętnic wieńcowych u pacjentów ze zwiększonym stężeniem cholesterolu w surowicy, u których stosowanie diety lub innych metod nie było wystarczająco skuteczne.

Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

O rozpoczęciu podawania lowastatyny i wielkości dawki decyduje lekarz. Najczęściej zalecana dawka początkowa wynosi 20 mg raz na dobę (1 tabletkę) przyjmowana podczas wieczornego posiłku. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną hipercholesterolemią mogą rozpocząć leczenie od dawki 10 mg. Jeśli dawka ta nie powoduje co najmniej 20% zmniejszenia stężenia LDL-cholesterolu, można ją zwiększać nie częściej niż co 4 tygodnie. Maksymalna zalecana dawka nie może być większa niż 80 mg/dobę (4 tabletki). Lek w dawkach 40 mg/dobę i większych można przyjmować w dwóch równych dawkach podzielonych w czasie porannego i wieczornego posiłku. U pacjentów stosujących jednocześnie leki immunosupresyjne oraz u pacjentów z niewydolnością nerek i zaburzeniami przepływu żółci, nie należy stosować dawki początkowej większej niż 10 mg/dobę (½ tabletki), a podtrzymującej większej niż 20 mg/dobę (1 tabletkę). Dawkę leku należy zmniejszyć gdy stężenie całkowitego cholesterolu zostanie zredukowane poniżej 140 mg/100 ml (3,6 mmol/l), a stężenie LDL-cholesterolu poniżej 75 mg/100 ml (1,94 mmol/l).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania lowastatyny u dzieci.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, raz na dobę, podczas wieczornego posiłku.

Mechanizm działania

Lowastatyna jest nieczynną laktonową postacią odpowiedniego kwasu hydroksylowego, będącego bardzo silnym inhibitorem syntezy endogennego cholesterolu: jest środkiem zmniejszającym stężenie cholesterolu. Po wchłonięciu w przewodzie pokarmowym lowastatyna jest szybko hydrolizowana do β -hydroksykwasu, który jest inhibitorem kompetycyjnym reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A (HMG-CoA). Enzym ten katalizuje jeden z początkowych, wpływających na szybkość syntezy etapów biosyntezy cholesterolu w organizmie. W badaniach klinicznych wykazano, że lowastatyna zmniejsza całkowite stężenie cholesterolu w osoczu oraz stężenie cholesterolu zawartego we frakcji LDL (lipoproteiny o małej gęstości) i we frakcji VLDL (lipoproteiny o bardzo małej gęstości). Ponadto lowastatyna w średnim stopniu zwiększa stężenie cholesterolu zawartego we frakcji HDL (lipoproteiny o dużej gęstości) oraz zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. Aktywna postać lowastatyny jest specyficznym inhibitorem reduktazy HMG-CoA- enzymu, który katalizuje przemianę

HMG-CoA do mewalonianu. Przemiana HMG-CoA do mewalonianu jest jednym z początkowych etapów biosyntezy cholesterolu, co powoduje, że podczas leczenia lowastatyną nie trzeba obawiać się gromadzenia potencjalnie toksycznych steroli. Ponadto HMG-CoA jest szybko przekształcany powtórnie do acetylo-koenzymu A, który uczestniczy w wielu procesach biosyntezy w organizmie.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniem do stosowania produktu Liprox® jest:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Ciąża i okres karmienia piersią;
- Czynna choroba wątroby;
- Utrzymywanie się podwyższonego poziomu aminotransferaz (więcej niż trzykrotnie przekraczającego normę);
- Ciężka niewydolność nerek;
- Choroby mięśni szkieletowych (miopatie);
- Utrudniony odpływ żółci (cholestaza);
- Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP 3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, inhibitorów proteazy wirusa HIV, erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu);
- jednoczesne stosowanie z mibefradilem, antagonistą kanału wapniowego z grupy pochodnych tetralolowych.

Produktu nie przyjmować równocześnie z alkoholem. Przyjmowanie lowastatyny przez osoby nadużywające alkoholu zwiększa ryzyko alkoholowego uszkodzenia wątroby. Osoby uzależnione od alkoholu nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Decyzję o zastosowaniu leku powinny poprzedzać próby obniżenia poziomu cholesterolu przez zastosowanie odpowiedniej diety i dążenie do obniżenia masy ciała. Podwyższony poziom aminotransferaz, nawet bez widocznych innych oznak choroby, powinien skłaniać do zachowania szczególnej ostrożności w stosowaniu lowastatyny. Jeśli w badaniach powtarzanych w odstępie 2 tygodni, zarówno przed zastosowaniem leku, jak i podczas jego stosowania, poziom aminotransferaz w surowicy przekracza trzykrotną wartość normy, należy zaniechać podawania lowastatyny. Ostrożność w stosowaniu leku należy zachować u pacjentów zgłaszających przebyte choroby wątroby.

Pacjenci z niewydolnością nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 30 mL/min, nie powinni przyjmować leku w dawce wyższej niż 20 mg/dobę.

Leczenie lowastatyną powinno być czasowo przerwane podczas ostrych chorób zakaźnych, przy dużych zabiegach chirurgicznych, znacznych urazach, po wystąpieniu poważnych zaburzeń metabolicznych lub elektrolitowych, w chorobach endokrynologicznych, w niedociśnieniu i w stanach drgawkowych. Miażdżycza jest procesem przewlekłym, w którym przerwanie podawania leków obniżających poziom cholesterolu na pewien czas nie będzie miało wielkiego wpływu na ostateczny wynik leczenia.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. Immunemediated necrotizing myopathy, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

Działania niepożądane

Lowastatyna jest na ogół dobrze tolerowana, objawy niepożądane są w większości łagodne i przemijające. W kontrolowanych badaniach klinicznych wystąpiły u ponad 1% chorych następujące objawy niepożądane (związane przypuszczalnie, prawdopodobnie lub na pewno z przyjmowaniem leku): wzdęcia, biegunka, zaparcia, nudności, niestrawność, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, ból głowy, mimowolne skurcze mięśni, bóle mięśniowe, wysypka i ból brzucha. Inne objawy niepożądane występujące u 0,5% do 1% chorych, to: uczucie zmęczenia, świąd, suchość w ustach, bezsenność, zaburzenia snu i zaburzenia smaku. Miopatia i rhabdomyoliza występowały rzadko.

Inne objawy niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie przyjmowania preparatu to: zapalenie wątroby, żółtaczkę cholestatyczną, wymioty, anoreksja, parestezje, neuropatia obwodowa, zaburzenia psychiczne (w tym lęki), tęsknienie, martwica toksyczno-rozplywna naskórka oraz rumień wielopostaciowy (w tym zespół Stevensa-Johnsona).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe:

Częstość nieznana: immunozależna miopatia martwicza

W rzadkich przypadkach stwierdzono zespół nadwrażliwości, w którym występował jeden lub więcej spośród następujących objawów: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, zespół toczniopodobny, wielomięśniowe zapalenie reumatyczne, zapalenie skórno-mięśniowe, zapalenie okołonaczyniowe, trombocytopenia, leukopenia, eozynofilia, niedokrwistość hemolityczna, dodatni wynik na przeciwciała przeciwjądrowe, wzrost OB, zapalenie stawów, bóle stawów, pokrzywka, osłabienie, nadwrażliwość na światło, gorączka, uderzenia krwi do głowy, dreszcze, duszność i złe samopoczucie.

W rzadkich przypadkach stwierdzono znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Występowały także niekiedy nieprawidłowe parametry czynności wątroby, w tym zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej i stężenia bilirubiny. Ponadto zanotowano przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy (dotyczyły one frakcji pozasercowej CK).

W trakcie leczenia niektórymi statynami zgłaszano następujące działania niepożądane:

- Utrata pamięci;
- Zaburzenia seksualne;
- Cukrzyca: częstość występowania zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (ok. 215 mg/dl), BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania lowastatyny u dzieci (uzyskany z ograniczonych badań klinicznych) był zasadniczo podobny do profilu u osób dorosłych, z wyjątkiem statystycznie istotnego obniżenia stężenia hormonu luteinizującego (LH) u dorastających dziewcząt leczonych lowastatyną. Nie wykryto żadnego wpływu lowastatyny na wzrost lub dojrzałość płciową dorastających chłopców ani na długość cyklu menstruacyjnego u dziewcząt.

Status finansowania w Polsce: Liprox® w jest refundowany w Polsce w ramach wykazu otwartego:

- We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji;
- Wskazanie pozarejestacyjne: ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia nefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów. [118]

Rosuwastatyna

- Astrium® (5/10/20/40 mg);
- Crosuvo® (5/10/20/40 mg);
- Ridlip® (5/10/20/40 mg);
- Romazic® (5/10/20/40 mg);
- Rosugen® (5/10/20/40 mg);
- Rosutrox® (5/10/20/40 mg);
- Roswera® (5/10/15/20/30/40 mg);

- Suvardio® (5/10/20/40 mg);
- Zahron® (5/10/15/20/30/40 mg);
- Zaranta® (5/10/15/20/30/40 mg).

ASTRIUM® [121]

Nazwa produktu leczniczego

- Astrium®, 5 mg, tabletki powlekane
- Astrium®, 10 mg, tabletki powlekane
- Astrium®, 20 mg, tabletki powlekane
- Astrium®, 40 mg, tabletki powlekane

Producent leku: Accord Healthcare Polska Sp. z o.o

Status rejestracyjny

Data pierwszego opuszczenia do obrotu w Polsce – 4.03.2016

Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory reduktazy HMG-CoA Kod ATC: C10A A07

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana.

- 5 mg: żółte, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane średnicy około 7 mm z wytłoczoną cyfrą „5” po jednej stronie i literą „R” po drugiej stronie.
- 10 mg: różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane średnicy około 7 mm z wytłoczoną cyfrą „10” po jednej stronie i literą „R” po drugiej stronie.
- 20 mg: różowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki powlekane średnicy około 9 mm z wytłoczoną cyfrą „20” po jednej stronie i literą „R” po drugiej stronie.
- 40 mg: różowe, owalne, tabletki powlekane długości około 11,5 mm i szerokości 6,9 mm z wytłoczoną cyfrą „40” po jednej stronie i literą „R” po drugiej stronie.

Wskazania do stosowania

Leczenie hipercholesterolemii

Pierwotna hipercholesterolemia u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych (typu IIa, 2 w tym rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb) jako uzupełnienie diety, gdy stosowanie diety i innych nefarmakologicznych sposobów leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczające. U dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i starszych z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią jako uzupełnienie diety i innych sposobów leczenia zmniejszającego stężenie lipidów (np. afereza LDL) lub jeśli inne sposoby leczenia są niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zapobieganie dużym zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia takiego zdarzenia po raz pierwszy (patrz punkt 5.1), razem z działaniami mającymi na celu redukcję pozostałych czynników ryzyka

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem i w czasie leczenia pacjent powinien stosować dietę mającą na celu zmniejszenie stężenia cholesterolu. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami zależnie od celu terapii oraz reakcji pacjenta na leczenie.

Leczenie hipercholesterolemii

Zalecana dawka początkowa to 5 lub 10 mg, doustnie, raz na dobę zarówno u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni innymi lekami z grupy statyn, jak również u leczonych innymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA. W trakcie ustalania dawki początkowej u każdego pacjenta należy wziąć pod uwagę stężenie cholesterolu, czynniki ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, jak również ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Jeśli jest to konieczne, po 4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć. Z powodu zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych po podaniu dawki 40 mg w porównaniu ze stosowaniem mniejszych dawek zwiększenie dawki do dawki maksymalnej 40 mg można rozważyć jedynie u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią, należących do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego (szczególnie pacjenci z rodzinną hipercholesterolemią), u których nie uzyskano spodziewanego celu terapii po zastosowaniu dawki 20 mg. Pacjenci leczeni dawką 40 mg powinni pozostawać pod rutynową kontrolą. Zaleca się, aby wprowadzanie dawki 40 mg odbywało się pod kontrolą specjalisty.

Zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym

W badaniach nad zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych stosowano dawkę 20 mg na dobę.

Dzieci

Stosowanie leku u dzieci powinno być prowadzone przez specjalistę.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

U dzieci w wieku od 6 do 17 lat z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną zalecana maksymalna dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Zalecana dawka początkowa wynosi 5 do 10 mg raz na dobę zależnie od wieku, masy ciała oraz wcześniejszego stosowania statyn. Zwiększanie dawki do dawki maksymalnej 20 mg raz na dobę powinno odbywać się na podstawie indywidualnej odpowiedzi i tolerancji dzieci na leczenie, jak zalecają rekomendacje dotyczące leczenia dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem leczenia rozuwastatyną u dzieci i młodzieży należy zastosować standardową dietę obniżającą stężenie cholesterolu; stosowanie diety należy kontynuować podczas leczenia rozuwastatyną. Doświadczenie odnośnie stosowania innej dawki niż 20 mg jest ograniczone w tej grupie pacjentów. Tabletki 40 mg nie są przeznaczone do stosowania u dzieci i młodzieży.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania rozuwastatyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie były badane.

Mechanizm działania

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu. Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL, hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, co prowadzi do zmniejszenia całkowitej ilości LDL i VLDL.

Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Astrium® jest przeciwwskazane:

- U pacjentów z nadwrażliwością na rozuwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;
- U pacjentów z czynną chorobą wątroby w tym z niewyjaśnioną, trwale zwiększoną aktywnością aminotransferaz w surowicy i ponad 3-krotnym zwiększeniem powyżej górnej granicy normy (GGN) aktywności jednej z nich;

- U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
- U pacjentów z miopatią;
- U pacjentów jednocześnie leczonych cyklosporyną;
- U pacjentek w ciąży, w okresie karmienia piersią i u pacjentek w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Stosowanie produktu w dawce 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z czynnikami predysponującymi do występowania miopatii lub rhabdomyolizy. Należą do nich:

- Umiarkowane zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min);
- Niedoczynność tarczycy;
- Genetycznie uwarunkowane choroby mięśni u pacjenta lub członków jego rodziny;
- Wystąpienie objawów uszkodzenia mięśni po zastosowaniu innego inhibitora reduktazy HMGCoA lub leku z grupy fibratów;
- Nadużywanie alkoholu;
- Sytuacje, w których może dojść do zwiększenia stężenia produktu we krwi;
- Pochodzenie azjatyckie;
- Jednoczesne stosowanie leków z grupy fibratów.

Działania niepożądane

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu produktu Astrium® są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych oraz bogatego doświadczenia zgromadzonego w toku porejestracyjnego stosowania leku, w poniższej tabeli przedstawiono profil działań niepożądanych rozuwastatyny. Działania niepożądane wyszczególnione w Tabeli 38 zostały sklasyfikowane według częstości ich występowania oraz systemowej klasyfikacji narządów. Częstość występowania działań niepożądanych ustalono zgodnie z następującą zasadą: często ($\geq 1/100$, $1 < 10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10000$); nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

TABELA 38. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Astrium® zgodnie z klasyfikacją MEDDRA [121]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości włącznie z obrzękiem naczynioruchowym	Rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹	Często
Zaburzenia psychiczne	Koszmary senne, bezsenność	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy	Często
	Polineuropatia, upośledzenie pamięci	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Neuropatia obwodowa, zaburzenia snu (w tym bezsenność i koszmary senne)	Nieznana
	Kaszel, duszności	Nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia, nudności, bóle brzucha	Często
	Zapalenie trzustki	Rzadko
	Biegunka	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone stężenie aminotransferaz wątrobowych	Rzadko
	Żółtaczką, zapalenie wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, wysypka, świąd	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśni	Często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza	Rzadko
	Bóle stawów	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Choroby ścięgien, czasem powikłane zerwaniem, immunozależna miopatia martwicza	Nieznana
	Ginekomastia	Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ostabienie	Często
	Obrzęk	Nieznana

¹ częstość występowania będzie zależna od obecności lub nieobecności czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², podwyższone stężenie triglicerydów we krwi, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie)

Status finansowania w Polsce: Astrium® w jest refundowany w Polsce w ramach wykazu otwartego we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. [118]

Symwastatyna

- Apo-Simva® (10/20/40 mg);
- Simcovas® (20/40 mg);
- Simorion® (10/20/40/80 mg);
- Simratio® (10/20/40 mg);
- Simvacard® (10/20/40 mg);

- Simvachol® (10/20/40 mg);
- Simvacor® (10/20 mg);
- Simvagama® (10/20/40 mg);
- Simvagen® (20 mg);
- SimvaHEXAL®
- Simvastatin Aurovitas®
- Simvastatin Bluefish®
- Simvastatin Genoptim®
- Simvastatinum Accord®
- Simvasterol®
- Sostat®
- Vasilip®
- Vastan®
- Ximve®
- Zocor®

APO-SIMVA® [122]

Nazwa produktu leczniczego

- Apo-Simva 10®, 10 mg, tabletki powlekane
- Apo-Simva 20®, 20mg, tabletki powlekane
- Apo-Simva 40®, 40mg, tabletki powlekane

Producent leku: Apotex Europe B.V.

Status rejestracyjny

- Data dopuszczenia do obrotu w Polsce – 10 sierpnia 2006 r.

Grupa farmakoterapeutyczna

Inhibitory reduktazy HMG-CoA. Kod ATC: C10AA01

Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana.

4. Apo-Simva 10: brzoskwińowa, owalna, obustronnie wypukła tabletką powlekana z nacięciem po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.
5. Apo-Simva 20: beżowa, owalna, obustronnie wypukła tabletką powlekana.
6. Apo-Simva 40: ceglastoczerwona, owalna, obustronnie wypukła tabletką powlekana.

Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia

Leczenie pierwotnej hipercholesterolemii lub mieszanej dyslipidemii, jako uzupełnienie diety, gdy reakcja na dietę i inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca.

Leczenie rodzinnej homozygotycznej hipercholesterolemii, jako uzupełnienie diety i innych metod prowadzących do zmniejszenia stężenia lipidów (np. aferezy LDL) lub gdy metody te okażą się niewłaściwe.

Zapobieganie zdarzeniom ze strony układu sercowo-naczyniowego

Zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności na choroby serca i naczyń u pacjentów z objawową miażdżycą naczyń mięśnia sercowego lub cukrzycą, z prawidłowym lub podwyższonym stężeniem cholesterolu, jako leczenie wspomagające, mające na celu skorygowanie innych czynników ryzyka i uzupełnienie innej terapii zapobiegającej chorobom serca.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zakres dawkowania wynosi od 5 do 80 mg na dobę w jednorazowej dawce przyjmowanej doustnie wieczorem. W razie konieczności dostosowanie dawki należy przeprowadzać w odstępach co najmniej 4 tygodni aż do maksymalnej pojedynczej dawki 80 mg na dobę przyjmowanej wieczorem. Dawkę 80 mg zaleca się tylko pacjentom z ciężką hipercholesterolemią i dużym ryzykiem powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, u których nie osiągnięto celów leczenia podczas stosowania mniejszych dawek oraz gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Hipercholesterolemia

Pacjent powinien stosować standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu i kontynuować ją podczas leczenia symwastatyną. Zazwyczaj stosowaną początkową dawką symwastatyny jest 10 mg do

20 mg przyjmowane jeden raz na dobę, wieczorem. U pacjentów, u których konieczne jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL (powyżej 45%), początkowa dawka może wynosić od 20 do 40 mg jeden raz na dobę, wieczorem. W razie potrzeby dawkę należy zwiększać według zasad opisanych powyżej.

Rodzinna homozygotyczna hipercholesterolemia

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych, zalecana dawka symwastatyny wynosi 40 mg na dobę w jednorazowej dawce wieczorem lub 80 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych: 20 mg rano, 20 mg w porze obiadowej i 40 mg wieczorem. Symwastatynę należy stosować u tych pacjentów jako leczenie uzupełniające inne metody zmniejszające stężenie lipidów (np. aferezę LDL) lub wtedy, gdy metody te są niedostępne.

Zapobieganie chorobom serca i naczyń

U pacjentów z wysokim ryzykiem choroby wieńcowej serca (CHD) z hiperlipidemią lub bez hiperlipidemii zazwyczaj stosuje się od 20 do 40 mg symwastatyny na dobę w pojedynczej dawce przyjmowanej wieczorem. Leczenie farmakologiczne należy rozpocząć jednocześnie z wprowadzeniem odpowiedniej diety i ćwiczeń fizycznych. Ewentualne dostosowanie dawki należy przeprowadzać według opisanych wcześniej zasad.

Dawkowanie w niewydolności nerek

U pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek zmiana dawkowania nie jest konieczna.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży (chłopcy w II fazie rozwoju i powyżej według skali Tannera i dziewczęta, które są przynajmniej rok po rozpoczęciu miesiączkowania, w wieku 10-17 lat) z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, zwykle zalecaną dawką początkową jest 10 mg raz na dobę wieczorem. Przed zastosowaniem symwastatyny u dzieci i młodzieży należy zalecić standardową dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu w surowicy krwi; dietę należy kontynuować podczas leczenia symwastatyną.

Zalecany zakres dawek wynosi 10 do 40 mg na dobę; maksymalną zalecaną dawką jest 40 mg na dobę. Dawki należy zróżnicować w zależności od zalecanego sposobu leczenia zgodnie z zaleceniami stosowania leku u dzieci i młodzieży.

Dawkę należy dostosowywać w odstępach 4-tygodniowych lub dłuższych.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z ciężką niewydolnością nerek

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) należy starannie rozważyć stosowanie symwastatyny w dawce dobowej większej niż 10 mg i w razie konieczności ostrożnie rozpocząć jej podawanie.

Mechanizm działania

Symwastatyna zmniejsza zarówno prawidłowe, jak i zwiększone stężenie cholesterolu LDL. LDL powstają z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL) i są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptora LDL o wysokim powinowactwie. Mechanizm działania symwastatyny prowadzący do zmniejszenia stężenia LDL może dotyczyć zarówno zmniejszenia stężenia cholesterolu frakcji VLDL, jak i pobudzenia receptora LDL, co prowadzi do zmniejszenia wytwarzania i zwiększenia katabolizmu cholesterolu LDL. W wyniku leczenia symwastatyną znacząco zmniejsza się stężenie apolipoproteiny B. Ponadto symwastatyna umiarkowanie zwiększa stężenie cholesterolu frakcji HDL i zmniejsza stężenie triglicerydów w osoczu. W wyniku tych działań zmniejsza się stosunek cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL oraz cholesterolu LDL do HDL.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą z:
 - rdzeń tabletki
 - Laktoza jednowodna;
 - celuloza mikrokrystaliczna (E460);
 - skrobia żelowana;
 - butylohydroksyanizol (E320);
 - kwas askorbowy (E300);
 - kwas cytrynowy (E330);
 - krzemionka koloidalna bezwodna (E551);
 - talk (E553b);

- o otoczka
 - hypromeloza (E464);
 - żelaza tlenek czerwony (E172);
 - żelaza tlenek żółty (E172);
 - trietylu cytrynian (E1505);
 - tytanu dwutlenek (E171);
 - talk (E553b);
 - powidon (E1201);
- czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy;
- ciąża i okres karmienia piersią;
- jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów enzymu CYP3A4 (np. itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, inhibitorów proteazy HIV (np. nelfinawir), erytromycyny, klarytromycyny, telitromycyny i nefazodonu).

Działanie niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych, które zgłaszano podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu symwastatyny na rynek uszeregowano w oparciu o dane z obszernych, długotrwałych, kontrolowanych placebo badań klinicznych, obejmujących badania HPS i 4S z udziałem, odpowiednio, 20 536 i 4 444 pacjentów. W badaniu HPS odnotowano tylko ciężkie działania niepożądane oraz mialgię i zwiększoną aktywność aminotransferaz i CK w surowicy. W badaniu 4S zanotowano wszystkie wymienione poniżej działania niepożądane. Przypadki, gdy działania niepożądane związane z zastosowaniem symwastatyny występowały rzadziej lub z częstością zbliżoną do grupy placebo, a raporty ze zgłoszeń spontanicznych podawały podobny związek przyczynowy, zakwalifikowano jako „rzadkie”.

Częstość występowania działań niepożądanych jest następująca: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

TABELA 39. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OPISYWANE U PACJENTÓW LECZONYCH SYMWASTATYNĄ

Klasyfikacja układów i narządów oraz badania diagnostyczne	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	anafilaksja	bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów oraz badania diagnostyczne	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	bezsenność depresja	bardzo rzadko nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa zaburzenia pamięci	rzadko bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	śródmięszowa choroba płuc	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, ból brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, niestrawność, biegunka, nudności, wymioty, zapalenie trzustki	rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby/żółtaczką niewydolność wątroby	rzadko bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka, świąd, łysienie	rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	miopatia* (w tym zapalenie mięśni), rabdomioliza (z lub bez ostrej niewydolności nerek), ból mięśniowy, skurcze mięśni tendinopatia, czasem powikłana zerwaniem ścięgna, immunozależna miopatia martwicza	rzadko nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	zaburzenia erekcji astenia	nieznana rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zespół rzekomej nadwrażliwości z towarzyszącymi mu objawami: obrzękiem naczyń i naczyń, zespołem toczniopodobnym, polimialgią reumatyczną, zapaleniem skórno-mięśniowym, zapaleniem naczyń, trombocytopenią, eozynofilią, przyspieszonym ESR OB, zapaleniem stawów i bólami stawów, pokrzywką, nadwrażliwością na światło, gorączką, zaczerwienieniem skóry, dusznością i złym samopoczuciem	rzadko
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność aminotransferaz (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, γ-glutarylotranspeptydazy); zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej	rzadko

* W badaniu klinicznym miopatia występowała częściej u pacjentów leczonych symwastatyną w dawce 80 mg na dobę w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 20 mg na dobę (odpowiednio 1,0% vs. 0,02%)

Źródło: Charakterystyka produktu leczniczego [122]

Podczas stosowania statyn odnotowano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia snu, w tym koszmary senne;
- utrata pamięci;
- zaburzenia seksualne;

- cukrzyca: częstość występowania zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (ok. 215 mg/dl), BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Status finansowania w Polsce: Finansowanie ze środków publicznych w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz we wskazaniu pozarejestracyjnym: *ciężka wtórna hipercholesterolemia u dzieci w wieku od 10 do 18 roku życia (z wysokim ryzykiem powikłań sercowo - naczyniowych oraz przy braku skuteczności leczenia niefarmakologicznego) w przebiegu: niewydolności nerek lub zespołu nerczycowego, lub cukrzycy typu I (z towarzyszącą mikroalbuminurią lub niewydolnością nerek), lub otrzymujących terapię antyretrowirusową, lub po przeszczepianiu narządów.* [118]

EZETYMIB

- Ezechron® (10 mg);
- Ezen® (10 mg);
- Ezoleta® (10 mg);
- Ezolip® (10 mg);
- Ezetimibe Mylan (10 mg);*
- Mizetib® (10 mg);
- Symezet® (10 mg).

Ezechron® [123]

Każda tabletkę zawiera 10 mg ezetymibu

Producent leku: Adamed Pharma S.A.

Status rejestracyjny

- Data dopuszczenia do obrotu w Polsce: 15 września 2017 r.

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10A X09

Postać farmaceutyczna

Tabletka.

Białe lub białawe tabletki, w kształcie kapsułki o wymiarach 8 mm x 4,5 mm z wytłoczonym napisem „1<1” po jednej stronie.

Wskazania do stosowania

Hipercholesterolemia pierwotna

Ezehron podawany w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy HMG-CoA (statyna) jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których nie jest możliwe odpowiednie zmniejszenie stężenia lipidów przy zastosowaniu samej statyny.

Ezehron w monoterapii jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią (heterozygotyczną rodzinną lub nierodzinną), u których stosowanie statyny jest niewskazane lub lek ten nie jest tolerowany.

Zapobieganie wystąpieniu incydentów sercowo-naczyniowych

Ezehron podawany jako lek uzupełniający pacjentom w trakcie leczenia statyną lub włączany do leczenia jednocześnie ze statyną jest wskazany do stosowania, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Ezehron w skojarzeniu ze statyną jest wskazany jako produkt leczniczy wspomagający dietę u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U pacjentów mogą być również stosowane dodatkowe metody leczenia (np. afereza LDL).

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Pacjent powinien stosować odpowiednią dietę zmniejszającą stężenie lipidów we krwi. Dieta powinna być kontynuowana w okresie stosowania produktu leczniczego Ezehron.

Sposób podania

Podanie doustne.

Zalecana dawka to jedna tabletką raz na dobę.

Produkt leczniczy Ezechron można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezechron w skojarzeniu ze statyną, należy kontynuować stosowanie wskazanej zwykłej dawki początkowej danej statyny lub już ustalonej wyższej dawki danej statyny. Należy zapoznać się z zaleceniami dotyczącymi dawkowania stosowania danej statyny.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie

W celu dodatkowej redukcji incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z chorobą wieńcową i ostrym zespołem wieńcowym w wywiadzie, Ezechron może być stosowany ze statyną, gdyż udowodniono korzystny wpływ takiego połączenia.

Jednoczesne stosowanie z lekami wiążącymi kwasy żółciowe

Ezechron należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu leku wiążącego kwasy żółciowe.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego dla osób w podeszłym wieku

Dzieci i młodzież

Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza specjalisty.

Dzieci w wieku powyżej 6 lat oraz młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania ezetymibu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Jeśli produkt leczniczy Ezechron jest podawany u dzieci w skojarzeniu ze statyną, dawkowanie statyny należy omówić z lekarzem.

Dzieci w wieku poniżej 6 lat

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ezetymibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (5-6 punktów wg skali Child-Pugh) nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (7-9 punktów wg skali Child-Pugh) lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (> 9 punktów wg skali Child-Pugh) nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ezechron.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jednoczesnego stosowania z jedną ze statyn, należy zapoznać się z ChPL danego produktu leczniczego.

Mechanizm działania

Ezetymib należy do nowej grupy leków zmniejszających stężenie lipidów, które wybiórczo hamują wchłanianie cholesterolu i pochodnych steroli roślinnych w jelitach. Ezechron działa po podaniu doustnym. Jego mechanizm działania różni się od mechanizmów działania innych grup leków zmniejszających stężenie cholesterolu (np. statyn, żywic wiążących kwasy żółciowe, pochodnych kwasu fibrynowego i stanoli pochodzenia roślinnego). Celem działania ezetymibu na poziomie molekularnym jest nośnik steroli, białko Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), które odgrywa rolę w wychwytywaniu cholesterolu i fitosteroli w jelicie.

Ezetymib wiąże się z rąbkiem szczoteczkowym jelita cienkiego i hamuje wchłanianie cholesterolu. Prowadzi to do zmniejszenia ilości cholesterolu transportowanego do wątroby. Statyny zmniejszają syntezę cholesterolu w wątrobie. Ze względu na różne mechanizmy działania obu leków możliwe jest uzupełniające się zmniejszenie stężenia cholesterolu. W trwającym 2 tygodnie badaniu z udziałem 18 pacjentów z hipercholesterolemią ezetymib hamował wchłanianie cholesterolu z jelit o 54% w porównaniu z placebo.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą z:

- Laktoza jednowodna;
- celuloza mikrokrystaliczna, typ 101, E 460(i);
- sodu laurylosiarczan;

- kroskarmeloza sodowa E 468;
- powidon (K30, E 1201);
- skrobia żelowana, kukurydziana;
- krzemionka koloidalna, bezwodna E 551;
- celuloza mikrokrystaliczna typ 102, E 460(i);
- kwas stearynowy, E 570.

W przypadku stosowania produktu leczniczego Ezechron w skojarzeniu ze statyną należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) dla tego produktu leczniczego.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Ezechron i statyny w okresie ciąży i laktacji jest przeciwwskazane.

Ezechron w skojarzeniu ze statyną jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

Działania niepożądane

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych (obserwowanych podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu)

W przeprowadzonych badaniach klinicznych trwających do 112 tygodni 2396 pacjentom podawano ezetymib w dawce 10 mg na dobę w monoterapii, 11 308 pacjentom w skojarzeniu ze statyną oraz 185 pacjentom w skojarzeniu z fenofibratem. Działania niepożądane były zwykle łagodne i przemijające. Ogólna częstość występowania działań niepożądanych w badaniach była podobna do częstości ich występowania podczas stosowania placebo. Stwierdzono również, że liczba pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych była porównywalna w grupie przyjmującej ezetymib i placebo.

Ezetymib w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną

Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych ezetymibem n w monoterapii (n=2396), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących placebo (n=1159) lub u pacjentów leczonych ezetymibem w skojarzeniu ze statyną (n=11 308), które pojawiły się z większą częstością niż u pacjentów przyjmujących jedynie statynę (n=9361).

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu, pochodzą ze zgłoszeń dotyczących ezetymibu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu ze statyną.

Częstości występowania określono jako występujące: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

TABELA 40. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OPISYWANE U PACJENTÓW LECZONYCH EZETYMIBEM

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Ezetymib w monoterapii		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT); zwiększenie aktywności CK we krwi; zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy; nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha; biegunka; wzdęcia z oddawaniem wiatrów	Często
	niestrawność; choroba refluksowa przełyku (ang. GERD); nudności	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów; kurcze mięśni; bóle karku	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	nagłe zaczerwienienie twarzy; nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie	Często
	bóle w klatce piersiowej	Niezbyt często
Ezetymib w skojarzeniu ze statyną		
Badania laboratoryjne	zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT i (lub) AspAT)	Często
Zaburzenia układu nerwowego	bóle głowy	Często
	parestezje	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w ustach; zapalenie żołądka	Niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd; wysypka; pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni	Często
	bóle pleców; osłabienie mięśni; bóle kończyn	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie; obrzęki obwodowe	Niezbyt często
Obserwacje po wprowadzeniu ezetymibu do obrotu (monoterapia lub leczenie skojarzone ze statyną)		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	trombocytopenia	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, parestezje	Nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność	Nieznana

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	zapalenie trzustki, zaparcie	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	rumień wielopostaciowy	Nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni; miopatia/rabdomioliza	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, w tym wysypka, pokrzywka, anafilaksja i obrzęk naczynioruchowy	Nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby, kamica żółciowa, zapalenie pęcherzyka żółciowego	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	depresja	Nieznana

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego [123]

Status finansowania w Polsce: Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu Otwartego *Hipercholesterolemia LDL-C powyżej 130 mg/dl utrzymująca się pomimo terapii statynami w przypadku: stanu po zawale serca lub rewaskularyzacji wieńcowej (przezskórnej lub kardiochirurgicznej), stanu po rewaskularyzacji obwodowej lub amputacji obwodowej z powodu choroby miażdżycowej, hipercholesterolemii rodzinnej.* [118]

ALIROKUMAB

Praluent® [124]

75 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

150 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

Producent leku: Sanofi-Aventis Group

Status rejestracyjny

- Data dopuszczenia do obrotu w Polsce: 23 września 2015 r.

Grupa farmakoterapeutyczna

Inne leki modyfikujące stężenie lipidów. Kod ATC: C10AX14

Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Przejrzysty roztwór, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Praluent® jest wskazany do stosowania u dorosłych z hipercholesterolemią pierwotną (heterozygotyczną rodzinną i nierodzinną) lub z dyslipidemią mieszaną, jako uzupełnienie diety:

- w skojarzeniu ze statyną lub ze statyną stosowaną razem z innymi lekami hipolipemizującymi, u pacjentów, u których nie jest możliwe osiągnięcie docelowych wartości stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) po zastosowaniu maksymalnej tolerowanej dawki statyny, lub
- w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, z nietolerancją statyn, lub u których stosowanie statyn jest przeciwwskazane.

Dawkowanie i sposób podawania

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Praluent® należy wykluczyć wtórne przyczyny hiperlipidemii lub mieszanej dyslipidemii (np. zespół nerczycowy, niedoczynność tarczycy).

Dawkowanie

Dawka początkowa produktu leczniczego Praluent® to zazwyczaj 75 mg podawane podskórnie co 2 tygodnie. U pacjentów wymagających większej redukcji stężenia LDL-C (>60%), leczenie można rozpocząć od dawki 150 mg co 2 tygodnie, lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), podawanych podskórnie.

Dawkę produktu leczniczego Praluent® można dostosowywać indywidualnie, w zależności od profilu pacjenta, np. początkowego stężenia LDL-C, celu leczenia i reakcji na leczenie. Stężenia lipidów można zbadać po 4 do 8 tygodniach od rozpoczęcia leczenia lub dostosowania dawki i wówczas można odpowiednio skorygować (zwiększyć lub zmniejszyć) dawkę produktu leczniczego. Jeśli konieczna jest dodatkowa redukcja stężenia LDL-C u pacjentów przyjmujących dawkę 75 mg co 2 tygodnie lub 300 mg co 4 tygodnie (miesięcznie), możliwe jest dostosowanie dawki do maksymalnie 150 mg co 2 tygodnie.

W razie pominięcia dawki pacjent powinien wykonać wstrzyknięcie, gdy tylko będzie to możliwe, a następnie wznowić leczenie zgodnie z ustalonym pierwotnie schematem dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Praluent® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Są dostępne jedynie ograniczone dane dotyczące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w zależności od masy ciała.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Praluent® wstrzykuje się podskórnie w udo, brzuch lub ramię. Dawkę 300 mg należy podać w dwóch wstrzyknięciach po 150 mg, wykonanych kolejno w dwa różne miejsca wstrzyknięcia. Zaleca się każdorazową zmianę miejsca wstrzyknięcia.

Produktu leczniczego Praluent® nie należy wstrzykiwać w okolice zajęte przez aktywne choroby lub urazy skóry, takie jak oparzenia słoneczne, wysypki skórne, zapalenia lub zakażenia skórne. Produktu leczniczego Praluent® nie należy wstrzykiwać w to samo miejsce razem z innymi produktami leczniczymi do wstrzykiwań.

Po przeszkoleniu z prawidłowej techniki wykonywania wstrzyknięć podskórnych, przeprowadzonym przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego, pacjent może wstrzykiwać produkt leczniczy Praluent® samodzielnie lub produkt ten może być podawany przez opiekuna.

Produkt leczniczy Praluent® przed użyciem należy odłożyć, aby ogrzał się do temperatury pokojowej.

Każdy wstrzykiwacz i każda ampułko-strzykawka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór powinien być przejrzysty, w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego. W przypadku zmiany barwy roztworu lub obecności w nim widocznych cząstek stałych nie należy go używać.

Po użyciu umieścić wstrzykiwacz lub ampułko-strzykawkę w pojemniku odpornym na przekłucie i usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie używać pojemnika ponownie. Pojemnik należy zawsze przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje alergiczne

W badaniach klinicznych opisywano występowanie ogólnoustrojowych reakcji alergicznych, w tym świądu, a także rzadkich i niekiedy ciężkich reakcji alergicznych, takich jak nadwrażliwość, wyprysk piennek, pokrzywka i alergiczne zapalenie naczyń. W razie wystąpienia objawów podmiotowych lub przedmiotowych ciężkich reakcji alergicznych, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Praluent® i rozpocząć właściwe leczenie objawowe.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych wzięła udział jedynie ograniczona liczba pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (zdefiniowanymi jako wskaźnik eGFR < 30ml/min/1,73m²). Produkt leczniczy Praluent® należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C wg skali Childa-Pugha). Produkt leczniczy Praluent® należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Mechanizm działania

Alirokumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z dużym powinowactwem i swoistością z proproteinową konwertazą subtylizyny/keksyny typu 9. PCSK9 wiąże się z receptorami lipoprotein o małej gęstości (LDLR) na powierzchni hepatocytów, co stymuluje degradację receptorów LDLR w wątrobie. Receptor LDLR jest podstawowym receptorem usuwającym krążący LDL-C, w związku z czym zmniejszenie liczby receptorów LDLR przez PCSK9 prowadzi do zwiększenia stężenia LDL-C we krwi. Alirokumab poprzez zahamowanie wiązania się PCSK9 z receptorami LDLR, powoduje zwiększenie liczby dostępnych receptorów LDLR usuwających LDL, przez co zmniejsza stężenie LDL-C.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą z:

- histydyna;
- sacharoza;
- polisorbat 20.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych oraz świąd. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia u pacjentów stosujących produkt leczniczy Praluent® były reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Nie obserwowano różnicy dotyczącej profilu bezpieczeństwa pomiędzy dwiema dawkami (75 mg i 150 mg) stosowanymi w badaniach 3 fazy.

Poniższe działania niepożądane były opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem w analizie zbiorczej kontrolowanych badań klinicznych i (lub) podczas stosowania po wprowadzeniu do obrotu.

Działania niepożądane zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

TABELA 41. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE OPISYWANE U PACJENTÓW LECZONYCH ALIROKUMABEM

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Rzadko	Nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość, alergiczne zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony górnych dróg oddechowych*		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd	pokrzywka, wyprysk piennek	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	reakcje w miejscu wstrzyknięcia**		choroba grypopodobna

* w tym przede wszystkim ból w części ustnej gardła, katar, kichanie

** w tym rumień lub zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk, ból i (lub) tkliwość

Źródło: Charakterystyka Produktu Leczniczego [124]

Status finansowania w Polsce: Finansowanie ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego *Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10 E78.01)*. [118]

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zawału mięśnia sercowego ze względu na różnice patologiczne, kliniczne, prognostyczne oraz przyjęte strategie leczenia [15, 17]	17
Tabela 2. Podział udaru niedokrwiennego o etiologii zakrzepowej oraz zatorowej na podstawie klasyfikacji TOAST [4]	19
Tabela 3. Objawy kliniczne w zależności od umiejscowienia udaru mózgu – podział <i>Oxfordshire Community Stroke Project</i> [4].....	22
Tabela 4. Czynniki ryzyka dla udaru mózgu – niepodlegające i podlegające modyfikacji [33, ,].....	26
Tabela 5. Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce w przeliczeniu na 10 tys. mieszkańców wg danych archiwalnych GUS (część 1) [,,,].....	29
Tabela 6. Częstość występowania zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce w przeliczeniu na 10 tys. Mieszkańców wg danych archiwalnych GUS (część 2) [,,,,]	29
.....	38
Tabela 8. Opis badań laboratoryjnych wykorzystywanych w diagnostyce zawału mięśnia sercowego	39
Tabela 9. Kryteria rozpoznania w zależności od typu zawału [15].....	41
Tabela 10. Badania pomocnicze przy rozpoznaniu udaru niedokrwiennego [4]	42
Tabela 11. Strategie terapeutyczne w zależności od całkowitego ryzyka CV oraz poziomu LDL-C	45
Tabela 12. Wpływ poszczególnych zmian stylu życia na stężenie lipidów [24]	45
Tabela 13. Zestawienie odnalezionych dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hipolipemizującym pacjentów	49
Tabela 14. Definicja kategorii zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego oraz docelowe wartości stężenia LDL-C	52
Tabela 15. Rekomendacje w zakresie farmakoterapii hipolipemizującej.....	57
Tabela 16. Rekomendacje dotyczące intensywności leczenia hipolipemizującego z zastosowaniem statyn w zależności od grupy ryzyka sercowo-naczyniowego [69]	61
Tabela 17. Podział nasilenia dawek statyn	61
Tabela 18. Podsumowanie wytycznych w zakresie leczenia hipolipemizującego jako prewencji wtórnej ASCVD w wybranych stanach klinicznych	64
Tabela 19. Wytyczne dotyczące postępowania hipolipemizującego w wybranych stanach klinicznych.....	65
Tabela 20. Zalecenia dotyczące dawkowania w poszczególnych grupach pacjentów	68
Tabela 21. Częstość występowania działań niepożądanych produktu Repatha®	71
Tabela 22. Wyniki wyszukiwania rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji – Repatha® (ewolokumab).....	73
Tabela 23.Podsumowanie wyboru komparatorów w rozpatrywanych populacjach.....	80
Tabela 24. Schemat PICOS	81
Tabela 25. Skala Morrowa i Antmana - Czynniki decydujące o krótkoterminowym (Śmiertelność 30-dniowa) i długoterminowym (śmiertelność roczna) rokowaniu chorych ze stemi	87
Tabela 26. Skala Grace 1.0 [4]	88
Tabela 27. Skala Antmana (TIMI Risk Score) [4]	89
Tabela 28. Metody leczenia reperfuzyjnego [4, 21]	90
Tabela 29. Opis postępowania terapeutycznego w poszczególnych zdarzeniach sercowo-naczyniowych – CAD, MI, udar mózgu i PAD	91
Tabela 30. Klasy zaleceń obowiązujące w wytycznych PTL/KLRwP/PTK 2016 oraz esc [69].....	93
Tabela 31.Poziomy wiarygodności danych, wytyczne PTL/KLRwP/PTK 2016 oraz esc.....	93
Tabela 32.Klasy i poziomy rekomendacji w wytycznych AHA/ACC i in. 2018 [4]	94
Tabela 33. Klasy i poziomy rekomendacji w wytycznych AACE 2017 [73]	95
Tabela 34. Klasyfikacja rekomendacji wykorzystywana w wytycznych nla[92]	96

Tabela 35. Substancje czynne oraz produkty lecznicze refundowane obecnie w Polsce w leczeniu dyslipidemii i prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia. []	97
Tabela 36. Charakterystyka (critical appraisal) badania FOURIER	106
Tabela 37. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Apo-Atorva® zgodnie z klasyfikacją MedDRA [117]	116
Tabela 38. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Astrium® zgodnie z klasyfikacją MedDRA [119]	127
Tabela 39. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych symwastatyną	133
Tabela 40. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych ezetymibem	140
Tabela 41. Działania niepożądane opisywane u pacjentów leczonych alirokumabem	145

Spis rysunków

Rysunek 1. Klasyfikacja chorób związanych z miażdżycą na podstawie ich lokalizacji [20]	20
Rysunek 2. Rozpowszechnienie występowania podwyższonego stężenia cholesterolu we krwi ($TC \geq 5,0$ mmol/l) wg WHO w 2008 r [37].....	28
[REDACTED]	34
[REDACTED]	35
[REDACTED]	35
[REDACTED]	36
Rysunek 7. Podsumowanie wytycznych w zakresie linii leczenia hipolipemizującego	77
Rysunek 8. Karta oceny ryzyka SCORE	87

Bibliografia

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Repatha®
2. Główny Urząd Statystyczny: Trwanie życia w 2017 r., Warszawa 2018
3. Michalski P. et al. Edukacja zdrowotna pacjentów z chorobami układu sercowo – naczyniowego. *Folia Cardiologica* 2016; 11 (6), 519-524
4. Gajewski P., Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2017*, Medycyna Praktyczna, Kraków 2017
5. Lewartowski B. PCSK9 – początek przełomu w zapobieganiu i leczeniu miażdżycy? *Kardiologia Polska* 2009; 67: 782-786.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.
7. Blankenship J., Moussa I., Chambers C. et al., Staging of multivessel percutaneous coronary interventions: an expert consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012 Jun 1;79(7):1138-52.
8. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, Edwards F, Ewy G, Gardner T, Hart J, Herrmann H, Hillis L, Hutter A, Lytle B, Marlow R, Nugent W, Orszulak T, Antman E, Smith S, Alpert J, Anderson J, Faxon D, Fuster V, Gibbons R, Gregoratos G, Halperin J, Hiratzka L, Hunt S, Jacobs A, Ornato J. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:e213–e310.
9. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons-Smit A, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: Executive summary: The task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
10. Stirrup J, Velasco A, Hage FG, Reyes E. Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1046–1053.
11. De Innocentiliis C. et al., Is Complete Revascularisation Mandated for all Patients with Multivessel Coronary Artery Disease?, *Interv Cardiol.* 2018 Jan; 13(1): 45–50.
12. Russ M. et al. Different treatment options in chronic coronary artery disease: when is it the time for medical treatment, percutaneous coronary intervention or aortocoronary bypass surgery? *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Apr;106(15):253-61.
13. Bangalore S., Guo M., Samadashvili Z. et al., Everolimus-Eluting Stents or Bypass Surgery for Multivessel Coronary Disease, *N Engl J Med* 2015; 372:1213-1222
14. Jang J., Spertus J., Arnold S. et al., Impact of multivessel revascularization on health status outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol.* 2015 Nov 10;66(19):2104-2113.
15. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White* H. D. "Czwarta uniwersalna definicja zawału serca (2018)." *Kardiologia Polska* 2018; 76, 10: 1383–1415; DOI: 10.5603/KP.2018.0203
16. Kumar A., Cannon Ch.P. *Acute Coronary Syndromes: Diagnosis and Management.* Mayo Clin Oric 2009; 84 (11): 1021 - 1036
17. Poloński L., Gierlotka M., Gąsior M. Optymalne leczenie zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (STEMI) – na co należy w Polsce zwracać szczególną uwagę? *Kardiologia po dyplomie* 2010; 9 (4): 14-20
18. Sacco R.L. et al. An updated definition of stroke for the 21st century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44: 2064-2089
19. Aboyans V. et al "Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS" *Kardiologia Polska* 2017; 75, 11: 1065–1160.
20. Szymański M. Diagnostyka i farmakoterapia pacjentów z chorobą tętnic obwodowych – o czym powinniśmy pamiętać w codziennej praktyce? *Choroby Serca i Naczyń* 2014, tom 11 (3), 152-158
21. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawału serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku. *Kardiologia Pol.* 2018; 76(2): 229–313, doi: 10.5603/KP.2018.0041
22. Mazur R., Świerkocka-Miastkowska M. Udar mózgu – pierwsze objawy. *Choroby serca i naczyń* 2005, 2; 84 – 87.

23. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet N°317. Updated May 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 1234–1318
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.
26. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 Jun 28;326(7404):1423.
27. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf?ua=1
28. Sniderman A, Thanassoulis G, Couture P, Williams K, Alam A, Furberg CD. Is lower and lower better and better? A re-evaluation of the evidence from the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration meta-analysis for low-density lipoprotein lowering. *J Clin Lipidol*. 2012 Jul-Aug;6(4):303-9.
29. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jan 19;55(3):198-211.
30. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*. 2003 Mar 24;163(6):669-76.
31. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Nov 15;46(10):1855-62.
32. Massimo F, Piepoli et al. Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821–936; DOI: 10.5603/KP.2016.0120
33. Strepikowska A., Buciński A., Udar mózgu – czynniki ryzyka i profilaktyka, „Postępy farmakoterapii” 2009; 65 (1): 46–50.
34. Hirtz D., Thurman D.J., Gwinn-Hardy K. et al., How common are the „common” neurologic disorders, „Neurology” 2007; 68: 326–337.
35. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia, Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie, Warszawa 2016
36. Lawes C., Hoorn S., Law M., Rodgers A. Chapter 7 High cholesterol, <https://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0391-0496.pdf>
37. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. CHOL_01: Raised total cholesterol (≥ 5.0 mmol/L) (crude estimate).
38. World Health Organization. Blood Cholesterol, 2008.
39. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. Mean total cholesterol trends (age-standardized estimate) Global.
40. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-648.
41. Kotseva K, De Becker G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry *Eur J Prev Cardiol*. 2019 May;26(8):824-835.
42. Główny Urząd Statystyczny. Raport Trwanie życia w 2017 r., Warszawa 2018
43. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2010. <http://wsz.edu.pl/content/uploads/2012/04/Rocznik-demograficzny-2010.pdf> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
44. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2011. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_statystyczny_rp_2011.pdf [data dostępu: 21.01.2019 r.].
45. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2012. http://stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2012.pdf [data dostępu: 21.01.2019 r.].
46. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2013. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2013,3,7.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
47. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2014. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2014,3,8.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
48. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2015. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2015,3,9.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].

49. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2016. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2016,3,10.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
50. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2017. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2017,3,11.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
51. Główny Urząd Statystyczny. Rocznik demograficzny 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2018,3,12.html> [data dostępu: 21.01.2019 r.].
52. Olinic D., Spinu M., Olinic M. et al. Epidemiology of peripheral artery disease in Europe: VAS Educational Paper, 2018 Aug;37(4):327-334.
53. Chadwick Jayaraj J. Davatyan K. Subramanian S.S. Priya J. Epidemiology of Myocardial Infarction. Published: November 5th 2018
54. World Health Organization. Prevention of Recurrences of Myocardial Infarction and Stroke Study The PREMISE programme: country projects https://www.who.int/cardiovascular_diseases/priorities/secondary_prevention/country/en/index1.html [data dostępu: 23.01.2019r.].
55. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy zakład Higieny, Raport. Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014
56. AOTMiT, Raport. „Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego”. Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015. Data ukończenia: 29.04.2016
57. Characteristics of lipid profile and effectiveness of management of dyslipidaemia in patients with acute coronary syndromes - Data from the TERCET registry with 19,287 patients. 2019 Jan;139:460-466.
58. Stroke Alliance For Europe, The Burden of Stroke in Poland, 2017
59. Chwojncki K., Long-term mortality after stroke is higher than after myocardial infarction, *Neurol Sci.* 2016; 37: 891–898
60. Sabatine M.S. et al. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2018 Aug 21;138(8):756-766.
61. Banach M. Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT i analiz wnioskodawcy dla produktu leczniczego Repatha w ramach programu lekowego „Leczenie heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej (ICD-10:E78.01)
62. Dyrbuś K., Osadnik T., Desperak P. et al., Evaluation of dyslipidaemia and the impact of hypolipidemic therapy on prognosis in high and very high risk patients through the Hyperlipidaemia Therapy in tERtiary Cardiologial cEnTer (TERCET) Registry. *Pharmacol Res.* 2018 Jun;132:204-210.
63. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Praluent (alirokumab) w ramach programu lekowego „Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej alirokumabem (ICD-10 E78.01)”. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4331.7.2017
64. Goodman S.G et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: Lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American Heart Journal* 2006; 151, 654 - 660
65. Liu K, Daviglius ML, Loria CM, Colangelo LA et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation*, 2012; 125: 996–1004.
66. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004.
67. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014; 129 (25 Suppl 2): S76–S99.
68. Terlecki M, Bala M, Jaeschke R. Czy fibraty zmniejszają ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych? *Medycyna Praktyczna.* 2011; Sty. <http://www.mp.pl/artykuly/57178> [stan na 12.09.2018 r.].
69. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM, Scott R, Koren MJ, Stein EA; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015 Mar 15.
70. Szymański F., Barylski M., Cybulska B., Woźniakowska-Kapłon B., i in. (2018) Rekomendacje dotyczące leczenia dyslipidemii w Polsce — III Deklaracja Sopotcka. Interdyscyplinarne stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Choroby Serca i Naczyń* 2018, tom 15, nr 4, 199–210
71. Banach M. Jankowski P. wsp. „Wytyczne PTL/KLRwP/PTK dotyczące postępowania w zaburzeniach lipidowych dla lekarzy rodzinnych 2016.” *Kardiologia Polska* 2016; 74, supl. VIII: S127–S168
72. Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P, Jankowski P. (2016) Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska* 74(4):394–3978

73. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, i in. (2018) AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ SPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol, *Journal of the American College of Cardiology* [<https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000625>, dostęp: 22.02.2019]
74. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, i in. (2018) Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke [<https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STR.0000000000000158>, dostęp: 22.02.2019]
75. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, Grunberger G, Guerin CK, Bell DSH, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Wyne K, Smith D, Brinton EA, Fazio S, Davidson M. (2017) American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology: Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease, 2017 Apr; 23(Suppl 2):1-87
76. Abovans V. Ricco J-B. et. al. „Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia chorób tętnic obwodowych w 2017 roku, przygotowane we współpracy z ESVS.” *Kardiologia Polska* 2017; 75, 11: 1065–1160
77. Ibanez B, James S, i in. (2017) Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrym zawałe serca z uniesieniem odcinka ST w 2017 roku, *Kardiologia Polska* 2018; 76, 2: 229–313
78. Saseen JJ, Brown AS, Gotto AM, Ross JL, Underberg JA (2017) Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association, *J Clin Lipidol.* 2017 Jul - Aug;11(4):880-890
79. NICE (2008/2017) Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management [<http://tinyurl.com/y3qllvut>, dostęp: 22.02.2019]
80. NICE (2014/2016) Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. [<https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>, dostęp: 22.02.2019]
81. NICE (2016) Evolocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [<https://www.nice.org.uk/guidance/ta394?unlid=70773859620161111162546>, dostęp: 22.02.2019]
82. NICE (2016) Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia [<https://tinyurl.com/y3cze4uw>, dostęp: 22.02.2019]
83. NICE (2016) Ezetimibe for treating primary heterozygous-familial and non-familial hypercholesterolaemia [<https://www.nice.org.uk/guidance/ta385?unlid=5016625682016324153529>, dostęp: 22.02.2019]
84. Piepoli M. F. Hoes A. W. et. al. „Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku.” *Kardiologia Polska* 2016; 74, 9: 821–936
85. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016; 37: 2315–2381
86. Catapano A. L. Graham I., et. al. „2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.” *European Heart Journal* (2016) 37, 2999–3058
87. Catapano AL Graham I, i in. (2016) Wytyczne ESC/EAS dotyczące leczenia zaburzeń lipidowych w 2016 roku, *Kardiologia Polska* 2016; 74, 11: 1234–1318
88. Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, i in, (2016) Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult, *Canadian Journal of Cardiology* 32 (2016): 1263-1282
89. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, i in. (2016) 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 68(1):92–125.
90. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, i in. (2016) AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease [<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000470>, dostęp: 26.02.2019]
91. Conte MS, Pomposelli FB, Clair DG, i in. (2015) Society for Vascular Surgery practice guidelines for atherosclerotic occlusive disease of the lower extremities: Management of asymptomatic disease and claudication [<http://tiny.cc/vhzo3y>, dostęp: 22.02.2019]
92. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, i in. (2015) Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku, *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1207–1294;
93. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, Wilson DP, Brown WV. (2015) National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1-full report. *J Clin Lipidol* 9(2):129–169
94. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE i in.. (2015) National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol.* 2015 Nov-Dec;9(6 Suppl):S1-122
95. Narodowy Fundusz Zdrowia - <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/>

96. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl> (dostęp: marzec 2019)
97. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): (dostęp: marzec 2019)
98. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (dostęp: marzec 2019)
99. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): (dostęp: marzec 2019)
100. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/> (dostęp: marzec 2019)
101. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/> (dostęp: marzec 2019)
102. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (dostęp: marzec 2019)
103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A15-38] Evolocumab - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a15-38-evolocumab-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.6942.html>
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A18-19] Evolocumab (primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (new scientific findings). <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-19-evolocumab-primary-hypercholesterolaemia-or-mixed-dyslipidaemia-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v-new-scientific-findings.9392.html> (dostęp: marzec 2019)
105. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) (dostęp: marzec 2019)
106. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (dostęp: marzec 2019)
107. Beslutningsforum Nye Metoder: <https://nyemetoder.no/> (dostęp: marzec 2019)
108. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.,
109. Higgins J.P.T., Grees S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)
110. Wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0, sierpień 2016, http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf
111. Perk J, De Backer G, Gohlke H. et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* 2012 Dec;19(4):403-88.
112. Jędrusik P. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. Tłumaczenie: Perk J, De Backer G, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Kardiologia Polska* 2012; 70, supl. I: S 1–S 100.
113. Sabatine M., Giugliano R., Keech A. Et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.
114. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. *Dz.U.* 2012 poz. 388.
115. Montalescot G. et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej w 2013 roku. *Kardiologia Polska* 2013; 71, supl. X: 243–318
116. Roffi M. et al. Wytyczne ESC dotyczące postępowania w ostrych zespołach wieńcowych bez przetrwałego uniesienia odcinka ST w 2015 roku. *Kardiologia Polska* 2015; 73, 12: 1207–1294
117. Raciborski F., Gawińska E., Kłak A. et al. Udary mózgu – rosnący problem w starzejącym się społeczeństwie. Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa 2016
118. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2019 r.,
119. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Atorva®
120. Charakterystyka Produktu Leczniczego Liprox®
121. Charakterystyka Produktu Leczniczego Astrium®
122. Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Simva®
123. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ezechron®
124. Charakterystyka Produktu Leczniczego Praluent®